

**Normwarterstellung  
für visuell evozierte Potentiale  
und visuelle Stimulation zum Nachweis einer  
vermuteten Neuritis nervi optici**

**Gerhard Steuerwald**

München 1984

*Liss  
München*



AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DIREKTOR: PROF.DR.A.SCHRADER

*Normwerterstellung für visuell evozierte Potentiale  
und visuelle Stimulation zum Nachweis  
einer vermuteten Neuritis nervi optici*

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Gerhard Steuerwald

aus  
Garching

Jahr

1984

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:**

**Prof.Dr.Th.Brandt**

**Mitberichterstatter:**

**Dekan:**

**Prof.Dr.W.Spann**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

**18.12.84**

"GEBORGEN IN DER NETZHAUT UND IM GEHIRN GIBT DIE NERVENSUBSTANZ DES SEHORGANS DEM MIT DEN WERKZEUGEN DES PHYSIKERS UND CHEMIKERS SIE DURCHFORSCHENDEN PHYSIOLOGEN NUR SPÄRLICHE, KAUM DEUTBARE ZEICHEN IHRES TUNS; DEM ABER, DEM SIE ANGEHÖRT UND DIENT, ENTHÜLLT SIE, SO OFT ER NUR DAS AUGE AUFSCHLÄGT, DAS GANZE BUNTE SPIEL IHRES LEBENS."

*Ewald Hering*

*(bei seiner Ansprache am 6. August*

*1906 anlässlich der*

*Überreichung der Graefe-Medaille)*

# *Benutzte Abkürzungen*

|                |                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abb.           | Abbildung                                                                                                            |
| C              | Kontrast                                                                                                             |
| CI-III         | Komponente I-III                                                                                                     |
| c/Grad         | Cycles/Grad (bei Streifenmustern bedeutet<br>1 cycle die Breite eines weißen und<br>schwarzen Teilstreifens in Grad) |
| CGL            | Corpus geniculatum laterale                                                                                          |
| CS             | Colliculus superior                                                                                                  |
| Cz             | mediale Vertzelektrode nach 10/20-System                                                                             |
| $\chi^2$ -Test | Chi-Quadrat-Test                                                                                                     |
| D              | Dioptrien                                                                                                            |
| $\Delta C$     | Kontrastunterschied (Modulation)                                                                                     |
| EEG            | Elektroenzephalographie                                                                                              |
| EPSPs          | Exzitatorische postsynaptische Potentiale                                                                            |
| Fpz            | Frontopolare mediale Referenz (10/20-System)                                                                         |
| Hz             | Hertz                                                                                                                |
| IPSPs          | Inhibitorische postsynaptische Potentiale                                                                            |
| log            | Einheit dekadischer Logarithmus                                                                                      |
| M              | Männlich                                                                                                             |
| $\mu V$        | Einheit Mikrovolt                                                                                                    |
| ms             | Millisekunden                                                                                                        |
| MS I,II,III    | Multiple Sklerose sicher,<br>wahrscheinlich, möglich                                                                 |
| N              | Negative Potentialspitze des VEP                                                                                     |
| NNO            | Neuritis nervi optici                                                                                                |
| OD             | Rechtes Auge                                                                                                         |
| OS             | Linkes Auge                                                                                                          |
| P              | Positive Potentialspitze des VEP                                                                                     |
| Tab.           | Tabelle                                                                                                              |
| TV             | Fernsehapparat                                                                                                       |
| V1/V2          | Versuch1/Versuch2                                                                                                    |
| VEP(s)         | Visuell evozierter(s) Potential(e)                                                                                   |
| W              | Weiblich                                                                                                             |
| ZNS            | Zentralnervensystem                                                                                                  |

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Einleitung .....                                              | 1  |
| 1.1 Historische Entwicklung .....                                | 1  |
| 1.2 Wertigkeit der VEPs bei der Diagnose der MS .....            | 1  |
| 1.3 Ziel der Arbeit .....                                        | 3  |
| 2. Methodik und Nomenklatur .....                                | 4  |
| 2.1 Definition .....                                             | 4  |
| 2.2 Darstellung des Averaging-Prinzips .....                     | 4  |
| 2.3 Nomenklatur, Latenz- und Amplitudenmessung .....             | 4  |
| 2.4 Apparateaufbau, Methodik von Stimulation und Ableitung ..... | 5  |
| 3. Einfluß physiologischer Faktoren .....                        | 7  |
| 3.1 Physiologische Faktoren technischer Art .....                | 7  |
| 3.1.1 Leuchtdichte, Kontrast und deren Interaktion .....         | 7  |
| 3.1.2 Stimulationssysteme .....                                  | 8  |
| 3.1.3 Reizmustereinflüsse .....                                  | 9  |
| 3.1.4 Filterwahl .....                                           | 12 |
| 3.1.5 Wahl der Referenz .....                                    | 13 |
| 3.2 Physiologische Faktoren biologischer Art .....               | 13 |
| 3.2.1 Aufmerksamkeit .....                                       | 13 |
| 3.2.2 Refraktionsanomalien .....                                 | 13 |
| 3.2.3 Pupillenweite .....                                        | 14 |
| 3.2.4 Alter .....                                                | 14 |
| 3.2.5 Geschlecht .....                                           | 16 |

|       |                                                                              |    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.    | Intaktes visuelles System und Veränderungen bei der Neuritis Nervi optici .. | 18 |
| 4.1   | Anatomie .....                                                               | 18 |
| 4.2   | Pathologie der Neuritis nervi optici .....                                   | 19 |
| 4.3   | Physiologie und Pathophysiologie .....                                       | 20 |
| 4.4   | Überlegungen zur fovealen Stimulation .....                                  | 27 |
| 5.    | Normwerterstellung .....                                                     | 29 |
| 5.1   | Kollektiv .....                                                              | 29 |
| 5.2   | Durchgeführte Stimulation .....                                              | 29 |
| 5.3   | Auswertung der Ergebnisse .....                                              | 30 |
| 6.    | Untersuchung von Patienten .....                                             | 37 |
| 6.1   | Patientenkollektiv .....                                                     | 37 |
| 6.2   | Prinzip der Stimulation .....                                                | 37 |
| 6.3   | Ergebnisse .....                                                             | 37 |
| 6.3.1 | Ergebnisse mit Vollfeldstimulation .....                                     | 37 |
| 6.3.2 | Ergebnisse bei zusätzlicher fovealer Stimulation .....                       | 41 |
| 7.    | Diskussion .....                                                             | 42 |
| 7.1   | Normwerterstellung .....                                                     | 42 |
| 7.2   | Stimulation .....                                                            | 45 |
| 8.    | Zusammenfassung .....                                                        | 49 |
| 9.    | Literaturverzeichnis .....                                                   | 50 |
| 10.   | Abbildungen .....                                                            | 63 |

# 1. Einleitung

## 1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Seit in den fünfziger Jahren durch **Dawson** (32) eine Summationstechnik zur Verfügung stand, die es erlaubte kleinamplitudige Biosignale aus größeren Summenpotentialen (meist dem EEG) herauszuheben, rückten diese Biosignale in den Mittelpunkt einer neuen Forschungsrichtung, besonders als zusätzlich noch kleine Laborrechner verfügbar wurden, die erst die wissenschaftliche Verarbeitung der gewonnenen Signale ermöglichten. Ein Hauptteil dieser Forschung richtete sich auf die evozierten Potentiale, d.h. einem Reiz folgende Reizantwortpotentiale. Am Beginn der Forschung standen die corticalen Potentiale im Mittelpunkt des Interesses, mit Verbesserung der Ableitetechnik jedoch wurde es möglich auch die Tätigkeit von subcorticalen Generatoren zu registrieren, deren Amplitude noch geringer ist als die der corticalen Generatoren. In der Anfangsphase wurden mit diesen Methoden viele Erkenntnisse gewonnen, welche das Verständnis der physiologischen Verarbeitung von Sinnesreizen förderten. Mit der Standardisierung dieser Techniken und mit der Verfügbarkeit einfacherer Registriermethoden wurden evozierte Potentiale auch für die Klinik interessant. Früh eingeführt waren die visuell evozierten Potentiale durch die Entwicklung eines praktischen Stimulationsverfahrens mittels TV durch **Arden** Anfang der siebziger Jahre. Mit den Untersuchungen von **Halliday** wurden die visuell evozierten Potentiale (abgekürzt VEPs) besonders im Hinblick auf den Nachweis einer klinisch inapparenten Opticusneuritis im Rahmen einer Multiplen Sklerose (abgekürzt MS) attraktiv.

## 1.2 WERTIGKEIT DER VEPs BEI DER DIAGNOSE DER MS

Da die Ableitung von VEPs eine klinisch inapparente NNO nachweisen kann (4, 15, 43, 57, 59, 67, 80, 82, 95, 112), stellt dieses Verfahren eine erhebliche Hilfe für die Diagnostik dar. Besteht der Verdacht auf MS, so kann durch pathologische VEPs ein zusätzlicher Schädigungsherd nachgewiesen werden, der in Verbindung mit Symptomen seitens eines anderen Schädigungsortes ein disseminiertes Geschehen beweist. VEPs als Einzelmethode weisen im Vergleich mit anderen evozierten Potentialen bei MS-Patienten die höchste Anzahl an pathologischen Befunden auf (28, 88, 100). Das Problem stellt die Unspezifität der VEP-Veränderungen hinsichtlich der Ätiologie dar. Eine Reihe von Krankheiten, besonders Tumoren mit Beziehung zum Nervus opticus können VEP-Veränderungen wie bei einer MS-bedingten NNO verursachen (60), aber auch der Vitamin

B 12-Mangel (77) und die Friedreichsche Ataxie (23), alles Differentialdiagnosen zur MS. Eine Hilfe stellen die bei der MS beobachteten starken Latenzverzögerungen der Impulsleitung dar (61). Die zu erwartende Anzahl an pathologisch veränderten VEPs hängt ab vom Wahrscheinlichkeitsgrad der MS: **Lowitza**ch und **Diener** geben die an 2848 bzw. an 2496 MS-Patienten ermittelten Daten anhand einer Literaturübersicht an (siehe Tab. 1).

**Tabelle 1**

|    | Sicher |        | Wahrscheinlich |        | Möglich |        | Summe |        |
|----|--------|--------|----------------|--------|---------|--------|-------|--------|
|    | N      | Befund | N              | Befund | N       | Befund | N     | Befund |
| 1. | 1030   | 85,3%  | 515            | 61,2%  | 630     | 39,2%  | 2496  | 61,2%  |
| 2. | 932    | 84,0%  | 557            | 62,0%  | 837     | 36,2%  | 2848  | 61,3%  |

*N = Anzahl an untersuchten Patienten; Befund = Prozentsatz pathologischer VEPs;*

*1. Übersicht aus Diener, 122;*

*2. Übersicht aus Lowitza*ch*, 83;*

*(Zusammenfassung von Arbeiten mit unterschiedlichen Methoden);*

In diesen Literaturangaben wird auch zwischen Patienten mit symptomatisch bzw. inapparent durchgemachter NNO unterschieden. Danach finden sich bei Patienten mit NNO in der Anamnese in 82– 100 %pathologische VEPs (57, 83, 95), im Mittel bei 93 % (Siehe Tab. 21, S. 99 in 83), bei solchen ohne Anamnese für NNO können nach **Diener** (122) in 48,6 % der Fälle, nach **Lowitza**ch in 48 %. Als Erklärung für die Fälle mit pathologischen VEPs mit späterer Normalisierung der Latenz wurde eine Remyelinisierung bzw. ein langsamer Heilungsprozess erörtert (89). Von **Diener** (122) wird auch auf die Möglichkeit einer falschen diagnostischen Einordnung aufmerksam gemacht. Bei Patienten mit nie pathologischen VEPs trotz eindeutiger Anamnese für eine NNO sind jedoch auch andere pathophysiologische Erklärungen möglich, wie im Kapitel 4.3 gezeigt werden wird.

Im Hinblick auf die Sensitivität des Verfahrens für die Diagnose einer NNO sind jedenfalls VEPs der ophthalmologischen Untersuchung überlegen (10, 39). Hinzu kommt, daß das Ableitungsverfahren durch Routine-Apparaturen sehr einfach ist. Dennoch beginnen schon beim Aufbau des Labors die Probleme.

Zur Einrichtung eines VEP-Labors gehört als erstes die Erstellung von Normwerten mit dem zur Verfügung stehenden Equipment. Laboreigene Referenzbereiche sind wegen der vielseitigen Einflüsse auf die Auswertekriterien seitens der verwendeten Technik nötig. Dies ist aber nur die vordergründige Problematik. Während die technischen Einflußfaktoren relativ gut untersucht sind, gibt es keine verbindliche Richtlinie für die Wertung biologischer Einflüsse wie Alter und Geschlecht, oder für die Wahl des bestgeeigneten Stimulus als Musterreiz. Zwischen den konträren Meinungen der einzelnen Experimentgruppen muß die eigene Richtlinie gefunden werden.

### 1.3 ZIEL DER ARBEIT

Anhand dieser Arbeit wird eine Möglichkeit der Analyse von Normdaten von VEP - Ableitungen sowie ein modifiziertes Stimulationsverfahren -die Stimulation mit einem fovealen  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$  -Feld - vorgestellt. Ferner werden Stimulationsverfahren, besonders im Hinblick auf die Neuritis nervi optici bei der multiplen Sklerose diskutiert, wobei auch physiologisch- pathophysiologische Konzepte über den Sehvorgang und dessen Störungen erörtert werden.

## 2. Methodik und Nomenklatur

Im folgenden soll kurz die hier verwendete Methodik (37,115,117,129) sowie die benutzte Nomenklatur erläutert werden, bevor im darauffolgenden Kapitel Einflußfaktoren des VEP nicht-pathologischer Art besprochen werden.

### 2.1 DEFINITION :

Unter dem Begriff evozierte Potentiale versteht man alle einem Modalitätsspezifischen Reiz folgenden Reizantworten. Für die Ableitung von VEPs ist der modalitätsspezifische Reiz ein visueller Stimulus; die ableitbare Reizantwort ist eine Potentialschwankung, die maximal über dem Areal des visuellen Cortex ausgeprägt ist. Für klinisch-diagnostische Zwecke wird diese Potentialschwankung von der Kopfhaut abgeleitet.

### 2.2 DARSTELLUNG DES AVERAGING-PRINZIPI

Von der Kopfhaut ist aber zunächst einmal nur die Summenaktivität des gesamten Cortex, das EEG, abzuleiten, dessen Amplitude im Bereich von 80-120  $\mu V$  liegt. Die Amplitude des VEP als einem Bestandteil des EEG- ist dementsprechend geringer, circa 10-20  $\mu V$ . Die VEPs sind somit nicht direkt im EEG erkennbar, sondern müssen erst mittels einer speziellen Technik, der Averaging Technik (51,129), sichtbar gemacht werden. Dabei macht man sich folgendes Prinzip zunutze: Mittels eines Triggergerätes steuert man simultan das Erscheinen des visuellen Reizes und die Speicherung eines EEG-Ausschnittes im Averager-Gerät. Der aufgezeichnete Ausschnitt beginnt also mit dem Erscheinen des Reizmusters und endet nach einer vorgewählten Zeitspanne, die so bemessen ist, daß das Reizantwortpotential sicher erfaßt ist. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Dabei pendelt sich die stochastische, nicht reizspezifische EEG-Aktivität, zur Nulllinie aus, das zeitlich sich immer gleich wiederholende Reizantwortpotential (= VEP) bleibt jedoch erhalten. Mit der Eliminierung der nicht reizspezifischen EEG-Aktivität wird also das VEP sichtbar. Dieser Vorgang wird über ein Oszilloskop beobachtet. Der resultierende Versuchsaufbau ist aus Abb.1 zu ersehen.

### 2.3 NOMENKLATUR, LATENZ- UND AMPLITUDENMESSUNG

Die Kurvenform des VEP hat dabei idealerweise die in Abb. 2 a/b angegebene Form. Diese Abbildung zeigt ein transientes VEP. Dieser Ausdruck besagt, daß zur Evozierung langsame Reizfrequenzen, kleiner als 5-6 Hz, benutzt wurden. Dadurch kommt es erst dann zum Erscheinen des nächsten Bildes, wenn das visuelle System die Verarbeitung

des vorangehenden abgeschlossen hat, sodaß ein sogenanntes transientes VEP resultiert.

Bei höheren Reizfrequenzen ist dies nicht der Fall, sodaß ein sogenanntes steady-state VEP resultiert. Hierbei folgen die Reize so schnell aufeinander, daß das visuelle System in einen sinusartigen Schwingungszustand versetzt wird (siehe Abb.2c).

Folgend sei die Nomenklatur erwähnt (37):

Die jeweils mit "P" oder "N" bezeichneten Zahlen geben die Latenzen für bestimmte Peaks des VEPs an. Unter Peak versteht man dabei die jeweiligen Maximalausschläge der Spannung, wobei negative Maxima (nach oben gerichtet) mit N bezeichnet werden, positive (nach unten gerichtet) mit P. Der dahinter angegebene Zahlenwert steht für die Latenz, d.h.: die Zeit in ms (Millisekunden) nach Beginn der Triggerung. Querstriche über den Zahlenwerten bedeuten Durchschnittswerte, fehlen diese, so ist eine Latenz für einen individuellen Peak aufgeführt (siehe Abb.2a).

Die Amplitudenmessung erfolgt von Peak zu Peak, wie in Abb.2b angegeben.

Nach **Creutzfeld und Kuhnt** (31) treten die negativen Peaks des VEP dabei simultan mit EPSPs, die positiven dagegen simultan mit IPSPs auf. Bis heute ist es allerdings nicht gelungen, die corticalen Generatorareale zu determinieren. Eine Arbeit von **Bodis-Wollner** (11), der alle primären Komponenten des VEP bei einem Patienten mit intakter Area 17, aber bilateraler Läsion der Areale 18 und 19, ableiten konnte, spricht für die Generierung der Komponenten in Area 17. Andere Autoren kamen dagegen zu anderen Ergebnissen, sodaß kein definitiver Standpunkt besteht (26). Gut erkennbar sind im VEP nur die Potentialschwankungen corticaler Generatoren. Die Tätigkeit subcorticaler Generatoren konnte bisher nicht eindeutig abgeleitet werden (102). Eine Lokalisationsdiagnostik - wie bei akustisch oder somatosensibel evozierten Potentialen - ist daher nur schwer möglich; Ansätze hierzu bietet die Halbfeldstimulation, welche aber mit methodischen Problemen behaftet ist (14, 55).

#### 2.4 APPARATEAUFBAU, METHODIK VON STIMULATION UND ABLEITUNG

Für die Ableitungen stellten sich private Bekannte sowie Patienten, die meist wegen eines Bandscheibenprolapses oder traumatischen Schäden peripherer Nerven hospitalisiert waren, zur Verfügung. Es erfolgte keine Bezahlung, alle Patienten nahmen freiwillig am Experiment teil. Die Probanden boten in der Anamnese keine Erkrankungen mit Beteiligung des visuellen Systems, keiner nahm zum Zeitpunkt der Ableitungen irgend-

welche Medikamente. Alle Probanden hatten - mit Korrektur - einen Visus von mehr als 0.8 und waren farbtüchtig (geprüft mit Ishihara-Karten).

Die Ableitungen erfolgten in einem verdunkelten Raum. Für die Musterreizung wurde ein Fernsehapparat der Firma Grundig verwendet. Eingestellt wurde die maximale Leuchtdichte und der maximale Kontrast (99%).

Der Untersuchte saß dabei in einem bequemen Stuhl, das nicht stimulierte Auge war mit einer lichtundurchlässigen Augenklappe abgedeckt. Der Abstand Augen - TV betrug 130 cm. Die Abmessungen betragen in diesem Abstand einen visuellen Winkel von  $14^{\circ}$  x  $10^{\circ}$ , die Kästchengrößen 30' bzw. 60'. Ein roter Fixationspunkt von 20' Durchmesser war in Bildschirmmitte in Augenhöhe angebracht. Stimuliert wurde mit einer Reizfrequenz von 2 Hz, in einem Experiment auch mit 0,3 Hz, 0,5 Hz, 1,2 Hz, und 3 Hz. Die Triggerung erfolgte dabei randomisiert bezüglich des Musterwechsels.

Um die Reizantwort zu erhalten wurde das Oberflächen - EEG mit Platin - Nadelelektroden (Firma Disa) abgeleitet. Die Impedanz war immer unter 10 Kilo-Ohm. Die aktive Elektrode wurde in der Mittellinie 4 cm oberhalb dem Inion angebracht, die Referenz war Fpz (10/20-System). Diese Referenz hat gegenüber dem Mastoid oder Cz den Vorteil nicht aktiv zu sein. Die Verstärkung erfolgte in einem Bereich zwischen 0,56 Hz und 70 Hz. Nach Triggerung wurde der dem Musterwechsel folgende EEG-Abschnitt, der 280 ms lang gewählt wurde, dem Averager zugeführt. Es wurden zwischen 32 und 128 Mittelungen - je nach Ausprägung der Kurvenform - vorgenommen. Um die Reproduzierbarkeit zu prüfen wurde jede VEP - Ableitung mindestens einmal wiederholt. Das entstehende Signal wurde ebenso wie das abgeleitete EEG auf einem Oszilloskop beobachtet. Die endgültige Kurvenform wurde über X-Y-Schreiber ausgeschrieben und archiviert. Zur Registrierung der Signale wurde ein MG 3000-Gerät der Firma Gruber, München, benutzt.

### 3. Einfluß physiologischer Faktoren

Bevor mit der Erstellung der Normwerte begonnen wird, sollten erst die physiologischen Faktoren bekannt sein, von denen Latenz und Amplitude abhängig sind. Eine Beurteilung von VEPs darf deshalb nur erfolgen, wenn die Kurve unter den Bedingungen entstand wie die Normwerte.

Hinsichtlich der Faktoren kann man unterscheiden in :

1. technische und Reizmuster- bzw. Reizmuster-Visus- Interaktionsbedingte und
2. biologische Faktoren, z.B. Alter und Geschlecht (siehe Tab.2)

---

**Tabelle 3**

Reizmusterleuchtdichte  
Kontrast- bzw. Kontrast-Leuchtdichte-Interaktion  
Umgebungsleuchtdichte  
Art des Stimulationssystems  
Fixationsbereich auf dem Bildschirm bei Verwendung  
synchronisierter TV-Triggerung  
Struktur bzw. Darbietungsart der Reize  
Eigenschaften der verwendeten Filter  
Elektrodenmontage  
Aufmerksamkeit und Motivation  
Refraktionsfehler und Akkomodationsvermögen  
Pupillenweite ( Ptose )  
Alter  
Geschlecht

---

#### 3.1 PHYSIOLOGISCHE FAKTOREN TECHNISCHER ART

##### Leuchtdichte , Kontrast und deren Interaktion

Wie aus Tabelle 2 zu erkennen, stellt die Leuchtdichte des Reizmusters(siehe Abb.3) sowie der Kontrast (siehe Abb.4) von dessen Elementen einen Parameter dar, von dem Latenz und Amplitude abhängig sind. Diese Abhängigkeit ist logarithmisch (siehe 83,

120, 122), solange bis der Sättigungsbereich erreicht ist. Zu beachten ist, daß für den Kontrast der Sättigungsbereich abhängig von der Leuchtdichte erreicht wird. Bei Leuchtdichten von circa  $1000 \text{ cd/m}^2$  tritt die Sättigung um 15 % ein, bei den im Labor üblichen Leuchtdichten um 50 %. Diener (122) empfiehlt daher, sich vor Erstellung der Normwerte durch Amplituden- und Latenzkontrollen zu vergewissern, ob im Sättigungsbereich stimuliert wird. Ferner ist zu beachten, daß die Umweltleuchtdichte die Musterleuchtdichte und damit den Kontrast reduzieren kann. Deshalb wird am besten in einem vollständig verdunkelten Raum abgeleitet, indem ein Kunstlicht eine Beleuchtung definierter Stärke abgibt.

#### Stimulationssysteme

Einen Einfluß hat auch das verwendete Stimulationssystem. Bei Benutzung eines Drehspiegelsystems geht die Zeit, die zum Bewegen des Spiegels nötig ist, in die Latenz mit ein. Bei Videomonitoren (die sich im Gegensatz zu TV-Apparaten durch schärfer konturierte Muster auszeichnen), wie auch beim TV geht die Art der Zeilenschreibung mit in die Latenz ein. Deshalb muß man bei den letzteren beiden Stimulationsverfahren beachten, wie Beginn des Musterwechsels und Triggerzeitpunkt korreliert sind (2). Während der Triggerimpuls schnell abgegeben ist, benötigt der Aufbau eines neuen Bildes auf einem Fernsehschirm 20 ms. Der Bildmusteraufbau beginnt links oben und läuft zeilenweise durch bis zur letzten Zeile rechts unten. Erfolgt die Triggerung simultan mit dem Beginn des Bildaufbaues (= frame-locked), so ist der Fixationspunkt für die Latenz bedeutsam (siehe Abb. 5); Fixation oben (schnelleres Erfassen des Musterwechsels) resultiert in einer kürzeren Latenz als Fixation an tiefergelegenen Stellen des Schirmes. Für die konkrete Anwendung bedeutet dies, daß immer genau der zur Erstellung der Normwerte gewählte Fixationspunkt beibehalten werden muß. Erfolgt die Triggerung aber nicht synchron, sondern randomisiert an einer Stelle des Bildaufbaues (frame-unlocked), so erfolgt die Reizung ebenfalls randomisiert und der Fixationsort ist für die Latenz kaum von Bedeutung, was für eine klinische Anwendung einen erheblichen Vorteil darstellt. Wie aus Abbildung 5 ersichtlich resultiert ein "mittlerer" Latenzwert bei dieser Triggerungs Form. Der Nachteil soll jedoch eine größere Standardabweichung bei Verwendung der frame-unlocked Triggerung sein. Hier wurde diese Art der Triggerung benutzt, wobei die erzielte Standardabweichung (siehe 5.3) in der gleichen Größenordnung war, wie die von Autoren, welche frame-locked Triggerung benutzen (Übersicht siehe Diener in 122).

## Reizmustereinflüsse

Überraschend war der Einfluß seitens der Stimulationsfrequenz auf die Latenz. Die meisten Untersucher stimulieren mit Frequenzen zwischen 0,8 und 2 Hz. Ein Einfluß solcher Art wurde bisher nicht beschrieben. Es wurde daher bei 10 gesunden Probanden ein VEP mit folgenden Reizfrequenzen evoziert: 0,3 Hz, 0,5 Hz, 1,2 Hz, 2 Hz, 3 Hz. Die Frequenzen wurden in randomisierter Reizfolge dargeboten. Wie aus Abb.6a d (dargestellt sind die VEPs von 4 Probanden) ersichtlich, kam es zu keinen signifikanten Änderungen des VEP, weder für Latenz und Amplitude noch für Form. Daß dieses Verhalten nicht auch unbedingt bei einer NNO gilt, zeigt folgendes Beispiel einer Patientin mit MS (und inapparenter NNO) welches in Abb.7a dargestellt ist. Dabei wurde mit denselben Reizfrequenzen wie oben angegeben stimuliert. Fast alle Patienten zeigten keine Veränderung des VEP unter den verschiedenen Bedingungen (siehe Abb.6). Eine Patientin zeigte jedoch zunehmend kürzere Latenzen mit zunehmend geringeren Reizfrequenzen (dieser Effekt blieb bei drei Wiederholungsversuchen mit randomisierter Wahl der Reizfrequenz stabil). Diese Abhängigkeit zeigte sich nur auf dem rechten Auge der Patientin, nicht auf dem linken. Wegen der geringen Fallzahl sind noch weitere Untersuchungen über die Inzidenz dieses Effektes nötig.

Vorerst sind zwei Folgerungen möglich :

1. Es scheint Patienten zu geben, bei denen sich die Demyelinisierung deutlicher zeigt, wenn zunehmend zeitlich höherfrequente Reize eingesetzt werden, selbst bei den im Experiment verwendeten sehr geringen Reizfrequenzen. Interessant wäre, ob solche Patienten auch eine stark reduzierte bis aufgehobene Flimmerverschmelzungsfrequenz (Blitzreize) aufweisen.
2. Die Sensitivität der Methode scheint höher zu sein, wenn höherfrequente Reize verwendet werden. Ohne genaue statistische Angaben nennen zu können, wurde beobachtet, daß bei fehlender Darstellbarkeit des VEP z.B. mit 3 Hz durchaus eines mit 2 Hz oder noch niedrigeren Frequenzen evoziert werden kann. Hinsichtlich der Beurteilung können die Normwerte der an gesunden Probanden erstellten VEPs verwendet werden, da ja diese Personen keine Änderungen der Kurven hinsichtlich der Frequenz aufwiesen (siehe Abb.6).

Von Interesse ist auch ein weiterer Faktor, nämlich die Darbietungsart der Reize. Man unterscheidet Inversionsreize (Reiz ständig zu sehen, helle und dunkle Elemente

wechseln nur für jede neue Reizperiode ihre Position) und on-off-Darbietung (Reiz nur in der on Periode zu sehen, in der off-Periode nur ein Graufeld identischer mittlerer Leuchtdichte mit dem Reizmuster). Fast alle Arbeitsgruppen benutzen den Inversionsstimulus, obwohl gerade der on-off-Stimulus auch Vorteile hat. So ist bekannt, daß bei Spontanystagmus sich oft kein Inversions-VEP ableiten läßt (30), jedoch gut beurteilbare on-off-VEPs zu erzielen sind. Dennoch findet on-off-Stimulation wenig Verwendung. Dies mag daran liegen, daß die heutige Erfahrung mit VEPs fast ausschliesslich auf der Anwendung der Musterinversionsstimulation beruht, ferner an der Variabilität der Kurvenform bei on-off-Stimulation. Siehe hierzu die Abbildungen 8b. Diese richtet sich ganz nach der verwendeten on- bzw. off-Dauer. **Jeffreys** (75) konnte bei der Reizung mit im Verhältnis zur on-Dauer langen off-Perioden (on 25 ms; off 501 ms; on 200 ms; off 2000 ms) andere Kurvenformen erzeugen als mit normaler Inversionsreizung. Er fand drei Komponenten: C I (75 ms), C II (100 ms), C III (150 ms). **Lesevre** (81), der Drehspiegelprojektion benutzt, beschreibt dagegen bei on-off-Stimulation dieselbe Kurvenform wie bei Musterinversion (siehe Abb.8a). Er stimulierte mit on 750 ms und off 750 ms, das heißt im Verhältnis 1:1. **Jeffreys** benutzt dagegen die Verhältnisse von 1:20 bzw. 1:10. Für die vorliegende Arbeit wurde daher bei 10 Probanden noch einmal on-off bzw. Inversionsstimuliert.

Hierzu wurde ein normales TV-Gerät benutzt. Geprüft wurde, ob sich die Kurvenform tatsächlich je nach Verhältnis on:off-Dauer ändert. Verwendet wurde:

1. on 40 ms , off 960 ms ( 1 : 24 )
2. on 200 ms , off 1800 ms ( 1 : 9 )
3. on 500 ms , off 500 ms ( 1 : 1 )

Die Ergebnisse der Stimulation sind stellvertretend für einen Probanden dargestellt, siehe Abb.9. Abb.9a zeigt on-off-VEPs mit langen off-Dauern. Abb.9b zeigt ein on-off-VEP mit on : off-Dauer gleich 1 : 1 und ein Inversions-VEP mit entsprechender Zeitdauer (die genauen Werte sind der Abb.9 zu entnehmen).

Bei langen off-Dauern (im Verhältnis zur on-Dauer) konnten ähnliche Kurvenformen wie die von **Jeffreys** beschriebenen reproduziert werden. Bei einem Verhältnis von 1:1 wurde ein dem Inversions-VEP ähnliches on-off-VEP evoziert, obwohl die Zeitwerte und die Methodik anders war als die von **Lesevre**. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte folgende von den Versuchspersonen selbst gemachte Aussage sein: Nach dem Ver-

schwinden des Kontrastbildes der on-Phase kommt es während der off-Phase zu einem "negativen" Nachbild, welches wieder vom nächsten -"positiven"- on- Reiz überlagert wird. Damit kommt eine der Inversionsreizung ähnliche Reizkondition zustande. Wie aus der Abb.9 und aus der von **Lesevre** mitgeteilten Kurvenform ersichtlich reicht für die Auslösung dieses Effektes ein Verhältnis on:off von 1: 1. Damit übereinstimmend ist die von **Jeffreys** gemachte Beobachtung, daß beim Übergang von on-off-Reizung über kontrastmodulierte Reizung mit zunehmenden "off"-Kontrasten zur Inversionsreizung eine kontinuierliche Änderung der Kurvenform von on-off-VEPs zu Inversions-VEPs stattfindet. Von **Jeffreys** wird zur Erklärung der unterschiedlichen Kurvenform auf den Konturverarbeitungsprozeß hingewiesen. Die rasche Adaptation der konturverarbeitenden Mechanismen könnte erklären, daß entsprechende Reizantworten dieses Systems nur bei fehlender Möglichkeit zur Adaptation ausgelöst werden können. Dies ist entweder durch geringe Kontrastlevel oder durch größere zeitliche Trennung bei hohem Kontrastlevel erreichbar.

Eine ergänzende Erklärung bieten **Esteves und Spekreijse** (41). Sie leiteten VEPs auf on und off - durch zweimalige Triggerung- getrennt ab (möglich ab on > 200 ms). Die off-Antwort zeigte sich in Amplitude und Latenz gleich dem Inversions-VEP, welches also hauptsächlich durch die Information "Kontrast aus" bedingt zu sein scheint. Die on-Antwort war eher bedingt durch die Information "Kontrast setzt ein". Somit ist also durch on-off Stimulation eine andere Funktion testbar als mit Inversion (siehe auch Kap. 4.3, Prüfung der Kontrastmodulationssensitivität). Ob die Annahme einer Verarbeitung der on-Reize durch ein kontursensitives System notwendig ist, könnte eventuell der Vergleich von on-off VEPs auf Streifenmuster mit Rechteckleuchtdichte-Profil (enthalten Konturen) mit solchen auf Streifenmuster mit Sinusleuchtdichte-Profil (enthalten keine Konturen) erbringen.

Die klinische Signifikanz dieser Befunde zeigt sich in den Abbildungen 10 und 11. Sie stellen VEP-Ableitungen an Patienten mit gesicherter MS dar. In Abb.10 sind in der oberen Zeile von a) und b) die VEPs nach Schachbrettmuster - Inversion dargestellt. Man kann keine beurteilbaren VEPs erkennen. Nach on-off-Stimulation - in der jeweils mittleren und unteren Zeile - sind die VEPs jedoch gut ausgeprägt. Die Stimulation mit on-off-Darbietung kann also noch Informationen liefern, wenn die Inversionsstimulation im Stich läßt.

Eine weitere überraschende Beobachtung ergab eine andere Untersuchung eines Patienten mit ausgefallenem Inversions VEP. Die Präsenz des on-off-VEP ist bei dem Patienten in Abb.11 abhängig von der on-Periode. Überschreitet die on-Periode –auch bei zunehmender off-Zeit– 60 ms so ist auch hier keine Reizantwort mehr abzuleiten. Schwierig ist die Frage, ob bei Patienten mit nicht ableitbaren Inversions-VEPs, doch gut erkennbaren on-off-VEPs ein differentielles Betroffensein der erwähnten Funktionen vorliegt, im Sinne einer dissoziierten sensorischen Störung. Dabei müßten dann auch Fälle mit intaktem Inversions-VEP und nicht ableitbaren on-off-VEP gefunden werden, was erst umfangreiche Untersuchungsreihen zeigen können. Eine andere Möglichkeit ist eine unterschiedliche Anfälligkeit des Musterdarbietung für Augenbewegungsstörungen, wie z.B. der eingangs erwähnte Nystagmus. Möglicherweise wäre die Beantwortung dieser Frage durch Ableitung der off-Antwort beantwortbar. Hierzu sind jedoch on-Dauern von mehr als 200 ms nötig. Jedoch zeigt Abb.11, daß bei diesen on-Dauern die bessere Ableitbarkeit der on-off-VEPs teilweise nicht mehr zu beobachten ist. Vielleicht ist das zeitliche Verhalten mit einer gestörten Lokaladaptation erklärbar. Aus der Psychophysik ist ja bekannt, daß Patienten mit gestörter Lokaladaptation tachistoskopisch dargebotene Reize besser erkennen können.

Damit sind jedoch noch nicht alle Einflüsse des Reizmusters auf das VEP bekannt. Da aber andere als die erwähnten konventionellen Muster nur für spezielle Fragestellungen eingesetzt werden, wird darauf noch einmal im Kapitel 4.3 darauf eingegangen.

Zu beachten ist für die Schachbrettmuster-Stimulation, daß bei Verwendung kleiner Kästchen längere Latenzen für P2 resultieren (Erregung mehr fovealer Anteile mit Fortleitung über dünnere Axone). Die Amplitude weist –für das gesunde Auge– maximale Werte für Kästchen von 7,5' bis 30' auf. Darunter und darüber finden sich kleinere Werte (117, 110).

#### Filterwahl

Darüberhinaus sind aber noch weitere Faktoren bekannt, die zu Alterationen der VEP-Kurvenform führen, wie z.B. die Filterwahl (siehe hierzu Abb.12). Aus dieser Abbildung ist ersichtlich, daß es bei zunehmender Einschränkung der oberen Grenzfrequenz zu einem stärkeren Herausfiltern der höherfrequenten VEP-Anteile kommt, weshalb die Latenz von P2 zunimmt, besonders wenn die obere Grenzfrequenz unter 100 Hz gesenkt wird. Die Wahl der Zeitkonstanten (untere Grenzfrequenz) ist hier nur bei Frequenzen

größer 3,2 Hz von Bedeutung, darunter bleibt die Latenz von P2 stabil. Zu beachten sind aber Amplitudenveränderungen.

### Wahl der Referenz

Die Amplitude ist auch abhängig von der Platzierungshöhe der aktiven Elektrode über dem Inion, sowie von der Wahl der Referenz. Vorausgesetzt, die aktive Elektrode wird in der Mittellinie platziert, so ist nach **Lesevre (81)** –für größere Reizmuster– die maximale Amplitude 4 cm über dem Inion zu erwarten, weshalb für diese Arbeit alle Ableitungen so registriert wurden. Bei einer Referenz Cz wird man kleinere Amplituden ableiten als mit einer Referenz Fz oder Fpz, da Cz mehr aktiv ist als die beiden letztgenannten Referenzen. Die Referenz in dieser Arbeit war Fz (82).

## 3.2 PHYSIOLOGISCHE FAKTOREN BIOLOGISCHER ART

Hinsichtlich des Einflusses auf Latenz und Amplitude sind aber nicht nur technische Faktoren zu bedenken, sondern auch solche mehr biologischer Art. Hierher gehören z.B. Aufmerksamkeit, Refraktion bzw. Visus, Alter und Geschlecht.

### Aufmerksamkeit

Bei nachlassender Aufmerksamkeit kommt es rasch zu einer Amplitudenabnahme, die bis zum Verschwinden der Reizantwort führen kann. Die P2-Latenz ist dabei relativ stabil (20, 27, 47), kann jedoch unter diesen Bedingungen, insbesondere bei individuell hohen Latenzwerten für P100, auch Verzögerungen aufweisen, die bis in den pathologischen Bereich fallen.

### Refraktionsanomalien

Komplex ist der Einfluß der Refraktionsanomalien. Für die Amplitude ist bekannt, daß Defokussierung eines Musters mit kleinen Elementen zu starken Amplitudenminderungen führt. Relativ grob strukturierte Reizmuster, z.B. mit Kästchen von ca. 60', führen nur bei Defokussierung mit sehr starken Linsen zu Amplitudenminderungen; infolge eines retinalen Vergrößerungseffektes bei Linsenstärken, die noch nicht zur vollständigen Defokussierung führen, nimmt die Amplitude oft sogar noch zu. Einige Autoren berichten über die Möglichkeit einer objektiven Refraktionsmessung mit Hilfe dieses Verhaltens (84, 107).

Auch die Latenz wird durch Refraktionsanomalien beeinflusst (119), siehe Abb.13. Besonders bei kleinen Musterelementen kommt es unter Vorsetzen von relativ schwachen

Linsen zu Latenzverzögerungen von P2. So erreicht man z.B. 10 ms Latenzzunahme bei 12°-Kästchen mit 2D-Linsen, bei 48°-Kästchen erst mit 5D-Linsen, allerdings nur bei Ausschaltung der Akkomodation. Dies bedeutet, daß bei jüngeren Untersuchten Refraktionsfehler nicht von solcher Wichtigkeit sind, jedoch mit zunehmendem Alter durch die Einschränkung der Akkomodationsfähigkeit an Bedeutung gewinnen. Zylinderlinsen beeinflussen bei Schachbrettmuster-Stimulation selbst bei Verwendung starker Linsen die P2 Latenz nicht. Zylindergläser führen aber bei Verwendung von Streifenmustern dann zu einer Latenzverschiebung, wenn die Winkelorientierung der Linse mit der des Musters übereinstimmt.

### Pupillenweite

Auch die Pupillenweite hat über die Möglichkeit der Variation der retinalen Beleuchtung einen Einfluß auf die Latenz und Amplitude. Nach Sokol (118) spielt die Pupillengröße unter normalen Bedingungen nur eine geringe Rolle. Die senile Miose führte jedoch in der Studie von Sokol (118) zu einer Latenzzunahme von 6 ms (mittlerer Pupillendurchmesser war bei der gewählten Leuchtdichte 3,5 mm im Gegensatz zu 5 mm bei jüngeren Individuen, was zu einer Abnahme von 0,3 log Einheiten der retinalen Beleuchtung führte).

Jedoch sollte bei ophthalmologischen Erkrankungen (z.B. bei Ptosis oder bei Patienten, die im Rahmen der Glaukomtherapie Miotika tropfen) an den Einfluß der Pupillenweite gedacht werden. Abbildung 14 verdeutlicht die Zusammenhänge (65). Die Latenz sinkt erwartungsgemäß bei weiter Pupille, nimmt dagegen zu bei enger Pupille; die Amplitude nimmt dagegen bei beiden Konditionen ab.

Weitere Einflußfaktoren sind das Alter sowie das Geschlecht. Für beide existieren mehrere Arbeiten, die sich mit der Veränderung des VEP durch diese Faktoren beschäftigen, ohne daß eine übereinstimmende Meinung gefunden wurde.

### Alter

Im Hinblick auf den Alterungsprozeß ist unumstritten, daß es mit zunehmenden Alter zu einer Verzögerung der P2-Latenz kommt (24, 25, 42, 63, 94, 113, 118). Daher müssen die Kriterien des Normalen in der VEP-Beurteilung entsprechend verändert werden. Aber auch die Amplitude weist altersspezifische Variationen auf (24, 25, 63, 116).

Diese Latenz- und Amplitudenänderungen mit zunehmendem Lebensalter lassen sich gut mit dem physiologischen Alterungsvorgang des Menschen im visuellen System erklären. Dabei findet man mikroskopisch sichtbare Veränderungen (eine Zusammenfassung dieser Strukturänderungen zeigt Tab.3b), welche schon theoretisch VEP-Veränderungen erwarten lassen sollten. (Tab.3a zeigt dagegen die Voraussetzungen zur Ableitung eines normalen VEP)

---

**Tabelle 3a**

**Bedingungen für die Ableitung normaler VEPs**

Scharfe Abbildung des gewählten Musters auf der Retina  
 Normale Retina ( sowie intakte Ganglienzellen )  
 speziell der fovealen Zone  
 Normal leitende Fasern im Nervus und Tractus opticus  
 Normale Ganglienzellen bzw. -zellzahl im CGL und  
 normale Fasern der Radiatio optica  
 Normaler visueller Cortex  
 Aufmerksamkeit seitens des Untersuchten

---

**Tabelle 3b**

**Physiologische strukturelle Veränderungen durch das Alter im optischen System**

Senile Miose, senile Katarakt, Presbyopie ( 29 )  
 Ganglienzelldegeneration der Retina ( 130 ) und Alteration  
 Alteration der äußeren Zellschicht der Retina ( 49 )  
 kleine Skotome  
 Axonverlust im Nervus opticus ( 35 ) sowie Corpora amylacea  
 sowie Corpora amylacea im Nervus opticus ( 1 )  
 und im Chiasma ( 35 )  
 Veränderung der Zytoarchitektur im CGL ( 97 )  
 Veränderung der Zytoarchitektur im Cortex ( 97 )  
 und Neuronverlust im Cortex ( 18, 135 )  
 Allgemein : Neuroaxonale Dystrophie,  
 Rarefizierung des Dendritenbaumes ( 127 ),  
 defekte Myelinregeneration,  
 veränderter Ionengehalt,  
 Änderung der Neurotransmitterfunktion ( 89, 109 ),  
 verlängerte synaptische Überleitungszeit ( 131 )

---

So kann man sich vorstellen, daß die neuroaxonale Dystrophie mit Neuronverlust in Retina, CGL und Cortex sowie Axonverlust in den Leitungsbahnen zu Amplitudenminderungen führt. Die defekte Myelinregeneration, verzögerte synaptische Überleitung,

wie auch die veränderte Neurotransmitterfunktion und der veränderte Ionengehalt des Gehirns können die beobachtete Verzögerung der Latenzen im Alter erklären. Eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen auch die altersspezifischen Veränderungen des dioptrischen Apparates und der brechenden Medien, wie zum Beispiel senile Miose, Katarakt, Akkomodationseinschränkung. Nicht geklärt ist aber dabei, ab welchem Alter die Latenzzunahme erwartet werden kann. Weitere Fragen sind, ob der Vorgang kontinuierlich abläuft und vor allem in welchem Ausmaß. Summarisch könnte man sagen, daß ab einem Alter von 50-55 Jahren leichte Latenzverzögerungen –im Bereich von einigen Millisekunden– zu erwarten sind, wobei für die Amplitude wegen der sowieso schon starken Schwankungen keine genauen Aussagen möglich sind.

Ergänzend kann gesagt werden, daß aus psychophysischen Untersuchungen durchaus ein funktionelles Korrelat der strukturellen Veränderungen vorhanden ist. So kommt es beispielsweise zu einer Abnahme der Sehschärfe, die nicht auf optische Faktoren zurückgeführt werden kann (134) oder zu einer Reduktion der Kontrastsensitivität für mittlere räumliche Frequenzen (33). So stellen sich beim Aufbau eines VEP-Labors konkret folgende Fragen:

1. Besteht eine sprunghafte Latenzzunahme für P2 ab einem bestimmten Alter?
2. Nimmt die Latenz mit zunehmendem Alter kontinuierlich zu? (Kennlich durch immer höhere Mittelwerte der Latenz für Altersgruppen mit immer höherem Durchschnittsalter)
3. Wie ist das quantitative Ausmaß der Latenzzunahme ?

#### Geschlecht

Auch hinsichtlich des Geschlechts berichten einige Autoren über 2-3 ms kürzere P2-Latenzen bei Frauen (25, 63, 123), wobei als Erklärung ein kleinerer Schäeldurchmesser und die bei Frauen höhere Körpertemperatur angeführt wurde. Andere Autoren fanden dagegen keinen solchen Geschlechtseinfluß auf die P2-Latenz (114). Bezüglich des Geschlechtseinflusses auf die Amplitude machen nur wenige Untersucher Angaben (63). **Halliday** berichtet z.B. über höhere Amplituden bei Frauen. Dennoch muß im eigenen Labor objektiviert werden, ob solche Unterschiede bestehen. Weiterhin ergibt sich die Frage, ob bei bestehenden Unterschieden separate Beurteilung für männliche und weibliche Untersuchte erfolgen soll.

Um für die Messung an Patienten eine Grundlage zu schaffen, wurden für diese Arbeit Normwerte an 65 gesunden Probanden, die nach Zahl, Alter und Geschlecht gleich verteilt waren, erstellt. Besonders bei älteren Probanden wurde eine sorgfältige Anamnese erhoben, um Probanden mit Vorerkrankungen –insbesondere ophthalmologischer Art- auszuschließen. Bei älteren Probanden wurde zusätzlich eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Zusätzlich wurden Personen mit Farbenblindheit und einem korrigierten Visus von unter 0.8 von der Untersuchung ausgeschlossen. Weiterhin wurden Experimentteilnehmer, die neurotrope Medikamente einnahmen, nicht in die Kontrollgruppe aufgenommen. Bestanden zum Zeitpunkt der geplanten VEP-Ableitung Kopfschmerzen, wurde die Messung verschoben. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung unseres Datenmaterials werden in Kap.5.3 dargestellt, die Schlussfolgerungen für die Auswertung in der klinischen Diagnostik in Kap.7.

## 4. Intaktes visuelles System und Veränderungen bei der Neuritis Nervi optici

### 4.1 ANATOMIE

Objekte der Umwelt werden durch die brechenden Medien scharf auf der Netzhaut abgebildet. Auf der Netzhaut bilden Stäbchen und Zapfen die Receptorschicht. Ihre Verteilung über die Retina weist Unterschiede auf. Zapfen finden sich dicht konzentriert in der fovealen Zone und nehmen zur Peripherie hin ab, Stäbchen finden sich nicht in der Fovea centralis, nehmen dann rasch zu und überwiegen außerhalb dieser Zone bald die Zapfen. Circa 130 Millionen Stäbchen und 7 Millionen Zapfen bilden den Receptorpool, der Informationen zum Cortex liefern kann. Unter photopischen Bedingungen werden dabei die Stäbchen durch die Zapfen kollateral inhibiert (52). Die Photoreceptoren projizieren über das retinale Netzwerk zu den Ganglienzellen. Die 1.1 bis 1.3 Millionen Axone der Ganglienzellen bilden den 35-55 mm langen Nervus opticus. Die maculären Fasern stellen ein Viertel der Gesamtfaserzahl dar, wobei deren Durchmesser kleiner als 0,75 Mikrometer beträgt. 90 % der Opticusfasern weisen einen Durchmesser von kleiner als 3 Mikrometern auf (die Variation der Faserdicke reicht von 0,25-5 Mikrometer, siehe 101).

Die N. optici beider Seiten bilden das Chiasma, wo die nasalen Fasern auf die Gegenseite kreuzen, um mit den temporalen Fasern dieser Seite den Tractus opticus zu bilden. Die Afferenzen der Retina ziehen dabei nicht nur zum Corpus geniculatum laterale, sondern auch zum Praetectum und zum Colliculus superior. Vom Corpus geniculatum laterale (abgekürzt CGL) ziehen die Fasern als Radiatio optica zum visuellen Cortex. Die Projektion erfolgt ipsilateral zum striären Cortex (Area 17), siehe Abb.15. Hier ist die Maculaafferenz der Retina - im Verhältnis zu ihrem Flächenanteil an der Gesamtretina - deutlich überrepräsentiert (siehe Abb.16/17). Daher erzeugen auch die dem zentralen Gesichtsfeld zugeordneten corticalen Neurone den Hauptteil der VEP-Amplitude. Außerdem werden die Potentiale des Macularepräsentationsgebietes von den Ableitelektroden bevorzugt aufgegriffen, da dieses Gebiet an der Spitze der Calcarinalippe liegt. Wesentlich schlechter werden die Potentiale der Neurone aufgegriffen, die das periphere Gesichtsfeld repräsentieren - wegen ihrer geringeren Zahl und ihrer Lage tief in der Fissura calcarina.

Von der Area 17 bestehen Projektionen zum prä- und peristriären Cortex (Areae

18 und 19). Diese Areale enthalten spezialisierte Zentren für die Analyse von Farbe, Bewegung und andere Teilfunktionen visueller Reize (136). Von Area 18 und 19 erfolgen Projektionen zu den supramodalen Assoziationsarealen. In diese projiziert auch der Colliculus superior über das Pulvinar thalami. Dieses zweite visuelle System hat in letzter Zeit viel Beachtung gefunden (137). Folgendes Schaubild veranschaulicht die Bahnen im visuellen System (siehe Abb.15).

#### 4.2 PATHOLOGIE DER NEURITIS NERVI OPTICI

Die Neuritis nervi optici äußert sich klinisch meist in einer deutlichen Reduktion der Sehschärfe. Hinzu treten Störungen der Farbwahrnehmung und der Pupillomotorik. Die Ätiologie dieses Krankheitsbildes ist nicht einheitlich. Über das Risiko der späteren Entwicklung einer MS gibt es verschiedene Zahlen, sie reichen von 19-85 % (87, 99).

In den meisten Fällen herrscht eine monokuläre Symptomatik vor. Dementsprechend findet man bei der Sektion, wie die Untersuchungen von **Berliner** (5) gezeigt haben, oft einen segmentalen Entmarkungsherd von 3-30 mm Länge (92) zwischen der Papille und der Stelle des N. opticus, an der die A. centralis retinae eintritt. Obwohl man klinisch bei nur 62 % der Patienten mit MS eine Opticusatrophie fundoskopisch erkennen kann, wurde in einer Studie (48) autopsisch in 100 % der Fälle eine Entmarkung gefunden. Für die Prädisposition der Entmarkung für den Nervus opticus gibt es keine Erklärung. Auch perimetrisch finden sich äußerst selten Hinweise auf ein Chiasmasyndrom (3) oder eine homonyme Hemianopsie (16) als Ausdruck eines Entmarkungsherdes im Bereich des Chiasma oder postchiasmal. **Perkin** und **Rose** fanden bei der Untersuchung von über 415 Patienten keine entsprechenden perimetrischen Befunde, obwohl andere Autoren in Einzelfällen ein Chiasmasyndrom oder eine postchiasmale Beteiligung gefunden haben. Der typische Gesichtsfelddefekt ist das Zentralskotom, obwohl auch periphere, irreguläre Gesichtsfelddefekte vorkommen (111).

**Perkin** und **Rose** haben bei 165 Patienten mit akuter Neuritis nervi optici eine Perimetrie durchgeführt (99). Sie fanden in 30,9 % ein Zentralskotom, zentrale Skotome mit peripherer Extension 24,2 %, eine generalisierte Depression des Gesichtsfeldes (bis zu 25°) in 9,3 %, periphere Defekte mit zentraler Aussparung in 4,2 %. In den restlichen Fällen war die Untersuchung nicht durchführbar oder nicht auswertbar. 3,6 % hatten ein normales Gesichtsfeld. Für die VEP-Stimulation war von Bedeutung, daß 37,1 % noch intakte Gesichtsfeldanteile hatten, die bis an die Fovea heranreichten. Wichtig war auch,

daß 9,3 % der Fälle am klinisch gesunden Auge Gesichtsfelddefekte uncharakteristischer Art aufwiesen. Bei VEP-Ableitungen berichtet **Halliday** (58) über pathologische VEPs vom gesunden Auge in 10,5 % der Fälle. **Galvin et al.** (46) fanden mit einem anderen elektrophysiologischen Test in 21,4 % pathologische Resultate auf dem nicht symptomatischen Auge.

Auf dem klinisch betroffenen Auge finden sich perimetrisch am häufigsten Zentralskotome, aber häufiger als erwartet auch periphere Gesichtsfelddefekte. Letztere sind nach den Angaben von **Perkin** und **Rose** aber nicht so oft symptomatisch wie die zahlenmäßig vorherrschenden Zentralskotome. Das durch den Demyelinisierungsprozeß so häufige Betroffensein der maculären Afferenz wird mit dem geringeren Faserdurchmesser der maculären Axone begründet.

Histologisch finden sich bei der MS alle Grade der Demyelinisierung bis zum Verlust der Oligodendrogliazellen mit Axonschwellung, Infiltration mit faserbildenden Astrozyten und Phagozyten.

#### 4.3 PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die elektrophysiologischen Folgen der Demyelinisierung hat **Waxman** (133) beschrieben. Leichte Demyelinisierung führt über eine mangelhafte Isolation der Internodien mit nachfolgenden Stromverlusten zu einer Verzögerung der Impulsleitungsgeschwindigkeit. Außerdem steigt durch Verminderung des Axondurchmessers der Längswiderstand des Faserinneren, was zur Leitungsverzögerung beiträgt. In VEP-Ableitungen manifestiert sich diese Leitungsverzögerung in der Latenzverzögerung. Dabei sind die bei MS Patienten beobachteten Latenzverzögerungen (für P100) von bis zu 100 ms nicht allein durch die Demyelinisierung erklärbar. Die internodale Distanz für Fasern kleiner 3 Mikrometer Durchmesser beträgt 200 Mikrometer. Bei einer durchschnittlichen Plaquelänge von 10 mm sind 50 Internodien zu überwinden. Da die normale internodale Überleitungszeit von 20 Mikrosekunden bei demyelinisierten Fasern auf 500 Mikrosekunden steigt (91,103), errechnet sich eine Leitungsverzögerung von 25 ms bei einem Plaque von 10 mm Länge, bei einem Plaque von 20 mm Länge eine Leitungsverzögerung von 50 ms. Zur Erklärung der höheren Latenzverzögerungen bei MS-Patienten wurde daher eine zusätzliche corticale Latenzverzögerung postuliert, da eine retinale unwahrscheinlich erscheint (13). Möglicherweise kann auch die saltatorische Erregungsleitung bei demyelinisierten dünnen Fasern in eine kontinuierliche übergehen, was die

Leitgeschwindigkeit auf 2-5 % des Normalwertes reduziert. Eine Leitungsverzögerung kommt auch dadurch zustande, daß die dick myelinisierten Fasern schon bei geringer Entmarkung einen Leitungsblock aufweisen (17, 93).

Durch ein unregelmäßiges Ausmaß der Entmarkung kommt es zu einer Dispersion der Impulswelle, die eine Amplitudenminderung mit sich bringt. Eine andere Folge der Demyelinisierung ist ein Leitungsblock, der sich ebenfalls in einer Amplitudenminderung äußert. Somit zeigt das VEP in der Akutphase einer NNO eine Latenzverzögerung und eine Amplitudenminderung. In der Rückbildungsphase normalisiert sich die Amplitude synchron mit der Visusverbesserung, wobei 75-85 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten eine Besserung auf 20/40 aufweisen. Patienten, die einen Visus von 20/20 erreichen – eine Minorität – erreichen diesen meist innerhalb von zwei Monaten. Die Latenzverzögerung bleibt in der Regel bestehen. Normale P100 Latenzen findet man nach der Literatur nur in Einzelfällen bis zu 20 % der Fälle mit klinischen Symptomen einer NNO (Remyelinisierung?). Die Latenzverzögerung kann deshalb die klinischen Beschwerden nicht erklären. Dies ist umso mehr verständlich, wenn man bedenkt, daß mit VEP Ableitungen ja auch klinisch inapparente Formen einer NNO aufgedeckt werden können.

Die Bedeutung der Latenzverzögerung von VEP Peaks liegt also hauptsächlich in dem Aufdecken einer Schädigung der Myelinschicht der Axone. Eine Aussage über die Sehkraft kann aufgrund der Latenzverzögerung nicht gemacht werden (58), wie die fehlende Korrelation zwischen dem Visus der Patienten und dem individuellen Latenzwert von P100 zeigt (Abb.18). So kann man Patienten beobachten, die trotz eines Visus von 20/20 und fehlenden Sehbeschwerden in der Anamnese pathologische VEPs bieten.

Jedoch haben Ableitungen von musterevozierten transienten VEPs gerade bei subtilen Funktionsstörungen des visuellen Systems oft enttäuschende Ergebnisse erbracht, weil sich trotz subjektiver Klagen – z.B. Verschwommensehen – von Patienten mit gesicherten organischen Läsionen des Sehsystems keine pathologischen Veränderungen finden ließen.

Die Anwendung adäquater Stimulationsverfahren aber kann dennoch Schädigungen nachweisen, wobei sogar eine Deskription des zugrundeliegenden Pathomechanismus möglich ist. Solche Stimulationsverfahren wurden von **Bodis-Wollner, Hendley, Kulkowski und Regan** bis zur klinischen Anwendbarkeit entwickelt (6, 7, 8, 10, 12,

13, 106). Die Theorie hierzu basiert zum Großteil auf tierexperimentellen Erkenntnissen über die Physiologie des Sehvorgangs. Mittels dieser Verfahren konnten die genannten Autoren Beschwerden wie Verschwommensehen, teilweise bei normalem Visus, etwa als eine Störung der Kontrastsensitivität oder der Kontrastmodulationssensitivität identifizieren.

Da die Anwendung dieser Verfahren zeitaufwendig ist und ein teures Equipment erfordert, haben sie sich bis jetzt in der Klinik nicht durchsetzen können. Die Verwendung sehr fein strukturierter optischer Reize macht außerdem eine optimale Visuskorrektur für jede Sitzung notwendig, die Verwendung eines Amplitudenkriteriums mehrere Wiederholungen.

Somit eignen sich diese Verfahren zwar nicht in der Routinediagnostik, zeigen aber die Bedeutung der Auswahl von der Fragestellung angepaßten Musterreizen. Um diese Auswahl treffen zu können, ist das Verständnis erwähnter Verfahren sowie der zugrundeliegenden Physiologie erforderlich.

Das Prinzip dieser Verfahren -Prüfung der Kontrastsensitivität bzw. -modulations-sensitivität- ist eine Schwellenprüfung (7, 8, 10, 106). Hierzu wurden Musterreize (Streifenmuster mit sinusoidalem Leuchtdichteprofil) von verschiedenem Kontrast, verschiedener räumlicher Frequenz und verschiedener Darbietungsart verwendet. Die Schwellenprüfung erfolgte zunächst psychophysisch, später mittels VEP-Ableitungen, wobei die Amplitude als Kriterium benutzt wurde. Ein Vergleich von psychophysischer Prüfung sowie elektrophysiologischer Ableitung ergab dieselbe Verhaltenscharakteristik (Abb.19). Somit kann die Untersuchung der VEP-Amplitude unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen spezielle Reizverarbeitungsmechanismen kennzeichnen. Vor der genauen Beschreibung der Untersuchungen sollen jedoch einige Vorbemerkungen aus der Physiologie gemacht werden.

Dargebotene Lichtreize werden durch die brechenden Medien scharf auf der Netzhaut abgebildet. Die auf die Aufnahme der Lichtreize spezialisierten Photorezeptoren leiten die Erregung über die bipolaren Zellen an die Ganglienzellen weiter, deren Axone sich zum Nervus opticus formieren. Intraretinal kann die Erregung noch durch die amakrinen und horizontalen Zellen modifiziert werden.

Die Ganglienzellen -als letzte Station der retinalen Reizverarbeitung- werden schon lange in zwei Gruppen unterteilt, die X- und Y-Zellen (40, 45, 124, 125). Zusätzlich zu

diesen beiden Zelltypen wurde in neuerer Zeit noch ein weiterer Typ, die W-Ganglienzellen entdeckt (45, 126), deren Funktion noch weitgehend unbekannt ist (sensitiv für Richtung einer Bewegung?). Sie stellen wahrscheinlich eine heterogene Gruppe dar. Da sie aber wahrscheinlich nur zum Tectum opticum projizieren, spielen sie für das Verständnis corticaler Potentiale eine untergeordnete Rolle. (Zur Typisierung der X und Y-Zellen siehe Tab.4).

X-Zellen zeichnen sich durch ein vermehrtes Vorkommen in der fovealen Zone, dünne Axone und langsame Leitgeschwindigkeit, kleine rezeptive Felder, ausschließliche Projektion zum CGL und tonische Antwort auf Lichtreize aus. Y-Zellen finden sich eher in peripheren Anteilen der Retina und weisen dickere Axone (folglich raschere Leitgeschwindigkeit), größere rezeptive Felder, Projektion sowohl zum CGL als auch zum Tectum opticum und phasische Antwort auf Lichtreize auf.

**Tabelle 4**

|                     | Y-Zellen                                   | X-Zellen                                 |
|---------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|
| Verteilung          | homogen über die<br>Retina (mehr peripher) | dicht in der Fovea<br>abnehmend peripher |
| Leitgeschwindigkeit | 29-39 m/s                                  | 9-14 m/s                                 |
| Projektion          | CGL und Tectum opticum                     | CGL                                      |
| Rezeptives Feld     | groß                                       | klein                                    |
| Lichtantwort        | phasisch                                   | tonisch                                  |

Die Verschiedenheit der rezeptiven Feldgröße hängt zusammen mit der Dichte der Photorezeptoren und dem Grad der Konvergenz aus Ganglienzellen. Daher nehmen die rezeptiven Felder in der Größe von zentral nach peripher zu (72), siehe Abb.20. Ikeda und Wright (73), Maffei und Fiorentini (86) vermuten, daß diesen beiden Zelltypen unterschiedliche Aufgaben bei der Perzeption visueller Reize zukämen.

Die X Zellen reagieren bevorzugt auf stationäre Reize und sind auch sensitiv für fein strukturierte Muster, sodaß ihnen die Form- und Detailwahrnehmung zugeschrieben wurde. Die Y-Zellen reagieren vornehmlich auf bewegte Reize und sind die Ganglienzellen, die gleichzeitig sensitiv für räumlich grob strukturierte Reize sind. Ein bewegter

Reiz wird allerdings auch von den X Zellen verarbeitet. Eine Bewegungswahrnehmung erfolgt jedoch nur bei zusätzlicher Anregung der Y Zellen, bei alleiniger Verarbeitung über das X Zell-System erscheint auch ein bewegter Reiz stationär (78). Problematisch an diesen Befunden, die alle tierexperimentell erhoben wurden, ist, ob das menschliche visuelle System dieselbe Funktionstrennung aufweist und ob diese Trennung bis zum Cortex beibehalten wird. Statt dieser parallelen Organisation ist theoretisch auch eine serielle denkbar (12).

Bei der Katze findet sich eine parallele Organisation. X Zellen liefern dabei den Informationseinstrom für corticale simple Zellen. Dabei kommt es von der Retina bis zum Cortex zu einer zunehmenden Selektivität für die räumliche Frequenz eines Musters. Diese ebenso groß wie die Orientierung. Daher kann man sich die Anordnung der Zellen im Cortex so wie in Abbildung 21 vorstellen. Die Selektivität für die räumliche Frequenz ist dabei so stark, daß Frequenzen, die sich um mehr als die Hälfte oder das Doppelte unterscheiden, keine Zellantwort mehr hervorrufen (86). Man sollte beachten, wie viel Areal im Cortex bei der Stimulation mit den zur Zeit verwendeten Musterreizen zur Ableitung von VEPs unerregt bleibt.

Ein zweiter Typ von corticalen Zellen, die komplexen Zellen, erhalten wahrscheinlich hauptsächlich Y Zellen-Einstrom (86). Ikeda und Wright (74) berichten allerdings darüber, daß in jeder Klasse eine Einteilung in tonisch und phasisch reagierende corticale Zellen möglich ist, was jedoch nicht unwidersprochen ist (86).

Ferner ist die Arbeitsweise der komplexen Zellen auch sehr gut verständlich, wenn man den Einstrom der Information aus verschiedenen simplen Zellen -im Sinne einer hierarchischen Organisation- postuliert (71). (Eine genaue Diskussion der bisherigen neurophysiologischen Ergebnisse von Ableitungen im visuellen Cortex findet sich in: Kapitel 7, In: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro Ophthalmology, Miller N.R. (Ed.), William & Wilkins, Baltimore, 1982)

Weiterhin ist zu beachten, daß von Zeki (136) spezialisierte Zentren für die Verarbeitung visueller Reize hinsichtlich Form, Farbe, Bewegung usw. gefunden wurden.

Kullkowsky (78, 79) versuchte aus Form- und Latenzänderungen der VEP-Kurven die tierexperimentell bekannte Dichotomie in der visuellen Reizverarbeitung auch beim Menschen nachzuweisen.

Er konnte eine "Musterkomponente" aus den VEPs isolieren, indem er durch on off

und Inversion dargebotene VEPs (evoziert durch verschiedene räumliche Frequenzen) voneinander subtrahierte (es wurde die Annahme gemacht, daß sich Musterkomponenten und Bewegungskomponenten linear addieren). Er fand, daß für mittlere räumliche Frequenzen ( $3-10 \text{ c/Grad} = 10'-3'$ ) das on-off dargebotene VEP dominiert war von musterspezifischen Komponenten, während das Inversions-VEP hauptsächlich bedingt war durch bewegungsspezifische Komponenten (Abb.22). Damit in Einklang bringen ließ sich, daß die Inversions-VEPs kürzere Latenzen aufweisen als die on-off VEPs, weil die über das Y-System (dickere Axone) geleiteten Impulse früher den Cortex erreichen (98).

Wie schon erwähnt ist auch aus der Psychophysik diese Dichotomie bekannt. Verwendet man Kontrastmuster mit sich bewegenden Elementen und steigert den Kontrast von 0 % höher, bis ein Proband gerade einen Kontrast wahrnimmt, so fällt folgendes auf: Bei grob strukturiertem Reizmuster wird zuerst eine Bewegung wahrgenommen, dann der Kontrast. Bei sehr fein strukturierten Reizmustern wird zuerst der Kontrast bemerkt, dann eine Bewegung, was mit der Selektivität der retinalen Ganglienzellen zusammenhängt. Bei hohen räumlichen Frequenzen werden eher X-Zellen angesprochen, die aber nicht so sensitiv für Bewegung sind, bei niedrigeren räumlichen Frequenzen eher Y-Zellen, die aber sensitiver für Bewegung sind (12, 78).

Die bei der Stimulation bei Verdacht auf NNO verwendeten Kästchen von  $50'$  bis  $60'$ , die mit Inversion dargeboten werden, stimulieren dabei vorwiegend das Y-System, welches aber nicht so stark von der Demyelinisierung betroffen ist. Um das stärker betroffene X-System retinaler Ganglienzellen anzuregen, müßten on-off-dargebotene Muster mit Kästchen von z.B.  $5'$  verwendet werden. Diese sind aber schon so klein, daß -bei Bestehen eines reduzierten Visus- schon gar keine Reizmusterantwort mehr abzuleiten ist.

Bodin-Wollner (7, 12) hat dagegen versucht, den aus der Physiologie bekannten Unterschied in der visuellen Reizverarbeitung durch ein unterschiedliches Verhalten der Kurvenform bei VEP-Ableitungen unter variierenden Bedingungen nachzuweisen.

Er benutzte hierzu kontrastmodulierte Darbietung, d.h. ein zwischen zwei Kontrastwerten hin- und herspringendes Muster von Sinusleuchtdichteprofil. Dabei gibt es einen vorgewählten Kontrastlevel und von diesem ausgehende Kontrastsprünge, wobei der Beobachter die minimale Kontraständerung angeben muß, die gerade zur Wahrnehmung des Kontrastsprunges ausreicht. Prüft man dies für Sinus Streifenmuster mit ver-

schiedenen räumlichen Frequenzen – für verschiedene Kontraststufen, so ergeben sich auch verschiedene Verhaltenscharakteristiken (siehe Abb.23);

Nimmt man an, daß es zwei Zelltypen gibt, wobei ein Typ *entweder* auf den hellen Teil des Musters *oder* auf den dunklen "sieht" (und keine Information über andere Teile des Musters hat), so wird diese Zelle eine Kontraständerung  $\Delta C$  immer gleich kodieren, von welchem Kontrastlevel auch ausgegangen wird.  $\Delta C$  wird also unabhängig vom Absolutkontrast verarbeitet. Mathematisch kann dieses Verhalten durch eine Regressionsgerade der Steigung  $45^\circ$  ausgedrückt werden. Das Verhalten eines solchen Zelltyps als Detektor lokaler Leuchtdichteänderungen würde dem tierexperimentell ermittelten Verhalten der Y-Zellen entsprechen.

Es ist aber noch ein zweiter Zelltyp vorstellbar: Jede Zelle dieses Typs "sieht" auf *mindestens* einen hellen und dunklen Teil eines Musters und ist damit fähig den Musterkontrast zu kodieren. Die minimal bemerkbare Kontraständerung  $\Delta C$  wird daher vom bestehenden Kontrast  $C$  abhängig sein, es wird also  $\Delta C/C$  kodiert. Dieses Verhalten ist ausdrückbar durch eine Regressionsgerade der Steigung  $0^\circ$ . Die Antwortcharakteristik eines solchen Zelltyps als Detektor von Kontraständerungen ist tierexperimentell bei den retinalen X-Zellen bekannt. Bodla-Wollner konnte psychophysisch beim Menschen eine solche Zerteilung der Antwortcharakteristik finden (12). Für feine Reizmuster (12 c/Grad oder 2,5') zeigt sich eine Regressionsgerade der Steigung 0 (siehe Abb.22), für grobe Reizmuster (1,5 c/Grad oder 20') annähernd eine von  $45^\circ$ . Bei einem Reizmuster von 6 c/Grad (5') betrug die Steigung  $22,5^\circ$ ; dies deutet daraufhin, daß bei diesem Muster eine Balance zwischen lokalen Leuchtdichtedetektoren und Detektoren des räumlichen Kontrastes besteht. Genau dieselben Ergebnisse ließen sich reproduzieren, wenn man die VEP-Amplitude als Kriterium statt der psychophysischen Ja/Nein-Entscheidung hernimmt (7), wie in Abb.19 ersichtlich. Beim VEP zeigt sich also die Möglichkeit anhand der Amplitude die Anteile der Subsysteme visueller Reizverarbeitung zu quantifizieren.

Bedeutung haben diese Ergebnisse für das Verständnis von Sehbeschwerden wie Verschwommensehen erlangt. So wird z.B. bei Stimulation mit einem Sinus-Streifenmuster von 6 c/Grad zur Prüfung der Modulationssensitivität manchmal nicht die Regressionsgerade von  $22,5^\circ$ , sondern eine von annähernd  $45^\circ$  gefunden. Damit ist die VEP-Amplitude determiniert durch die Detektoren lokaler Leuchtdichteänderungen. Dies

deutet auf eine Schädigung des Kontrastanalyse-Systems und auf eine Übernahme dieses Mechanismus durch das System zur Erkennung der Leuchtdichte-Änderung im Sinne einer dissoziierten sensorischen Störung. Bezüglich der Vulnerabilität dieser vermuteten Subsysteme gibt es von Bodla-Wollner Ergebnisse, die anzeigen, daß das Kontrastanalyse-System (dünnere Axone) bei corticalen Läsionen empfindlicher reagiert (6, 9). Allerdings wird für die MS ein selektives Betroffensein eines der beiden Systeme für unwahrscheinlich gehalten (13).

#### 4.4 ÜBERLEGUNGEN ZUR FOVEALEN STIMULATION

Oben genannte Methoden ermöglichen also bei subtilen Funktionsstörungen des visuellen Systems noch einen Schädigungsnachweis, wenn mit der herkömmlichen Inversionsstimulation keine Schädigung nachgewiesen werden kann. Außerdem ist –in begrenztem Rahmen– eine Beschreibung der pathophysiologischen Veränderungen möglich. Der apparativ-personelle Aufwand ist jedoch sehr groß, weshalb für die Klinik einfachere Stimulationsverfahren benötigt werden, welche aber trotzdem eine höhere Sensitivität –besonders bei der Gruppe MS II und MS III– aufweisen. Natürlich wird bei einfacheren Methoden keine so differenzierte Beschreibung der Funktionsstörung möglich sein wie bei der Prüfung der Kontrastsensitivität. Bezüglich der Erhöhung der Quote an pathologischen Befunden können insbesondere die von Hennerle vorgeschlagenen Verfahren eingesetzt werden. Er wendete das quantitative Ausmaß der Latenzzunahme bei Leuchtdichte-Minderung als Kriterium an (68), sowie die foveale Stimulation (67), (Erläuterung des Verfahrens siehe Seite 48). Aus der Literatur wird jedoch über nicht ableitbare VEPs mit diesen Methoden selbst bei Gesunden berichtet (98).

In dieser Arbeit wurde daher eine andere Stimulationsmöglichkeit untersucht, um eine genauere Diagnostik zu erreichen.

Hierzu wurde ein foveales Reizfeld von  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$  dargeboten (zur Stimulation wurde ebenfalls Schachbrettmuster Inversion (2 Hz) verwendet). Die Kästchengröße wurde wegen des geringen Einflusses seitens des Visus bei  $30'$  belassen.  $30'$ -Kästchen regen jedoch auch retinal-parazentral liegende rezeptive Felder an. Da im Prinzip eine relativ begrenzte, foveale Demyelinisierung (dünnere foveale Axone) vorliegen kann, ist vorstellbar, daß über noch intakte Axone aus parafovealen Retinaarealen Impulse das ZNS in normaler Zeit erreichen und ein normales VEP erzeugen, während die durch Entmarkung verzögerten Impulse fovealer Axone keinen Beitrag leisten.

Das Vorkommen einer solchen Lokalisation der Entmarkung zeigt das häufige Vorkommen eines Zentralskotoms bei der perimetrischen Untersuchung, wobei die Untersuchungen von **Perkin** und **Rose** in einem hohen Prozentsatz intakte periphere Gesichtsfeldanteile zeigen. Deshalb sollte theoretisch die Restriktion parafovealer Anteile des Stimulationsfeldes die Sensitivität erhöhen. Dieser Überlegung wurde in dieser Arbeit durch Stimulation mittels des fovealen  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$  Feldes nachgegangen (Ergebnisse siehe 6.3.2). Der Vorteil dieses Stimulus gegenüber der fovealen Stimulation von **Hennerici** ist zum einen, daß bei allen Probanden eindeutige Reizantworten evoziert werden konnten, zum anderen, daß keine Leuchtdichte-Änderung erfolgt, mit Musterinversion statt on-off stimuliert wird und daß der Stimulus Musterqualität besitzt. Weiterhin ist ja auch mit dem hier eingeführten fovealen Feld noch eine Steigerung bezüglich der Verfeinerung der Diagnostik möglich. So könnte das Stimulationsfeld unter zunehmender Reduktion der Kästchengröße –unter der Voraussetzung optimale Visuskorrektur– verkleinert werden, z.B.:  $4^{\circ} \times 4^{\circ} / 20'$ ,  $3^{\circ} \times 3^{\circ} / 15'$ ,  $2^{\circ} \times 2^{\circ} / 10'$ ,  $1^{\circ} \times 1^{\circ} / 5'$ .

Vorher war aber zu prüfen, ob überhaupt ein messbares VEP durch diese parafovealen Areale zu evozieren war. Daher wurde bei gesunden Probanden folgendes Stimulationsprogramm durchgeführt:

1. Vollfeldstimulation
2. Foveale Stimulation
3. Periphere Stimulation

## 5. Normwerterstellung

### 5.1 KOLLEKTIV

Normwerte wurden nach der in 2.2 angegebenen Methodik an 65 gesunden, freiwilligen Probanden im Alter von 13 bis 75 Jahren erhoben. Die Gruppe war bezüglich Alter und Geschlecht gleichverteilt (siehe Tab.5). Die im Labor festgelegten Ableitbedingungen wurden zu keiner Zeit verändert. Alle Probanden hatten -mit Korrektur-einen Visus von mehr als 0,8 (die Ableitungen erfolgten mit Brille). Alle waren -nach Ishihara- Karten- farbtüchtig. Kein Proband erhielt eine Bezahlung.

Tabelle 5

|           | Anzahl<br>männl. | Anzahl<br>weibl. | Anzahl<br>gesamt | Alter<br>männl.<br>$\bar{x} \pm s$ (Jahre) | Alter<br>weibl.<br>$\bar{x} \pm s$ (Jahre) | Alter<br>gesamt<br>$\bar{x} \pm s$ (Jahre) |
|-----------|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Probanden | 33(50,7%)        | 32(49,3%)        | 65(100%)         | 38,9 $\pm$ 13,9                            | 36,8 $\pm$ 12,7                            | 37,9 $\pm$ 13                              |
| Patienten | 67(35,6%)        | 121(64,6%)       | 188(100%)        | 37,8 $\pm$ 13,2                            | 40,0 $\pm$ 12,4                            | 39,2 $\pm$ 12                              |
| MS I      | 45(23,9%)        | 65(34,6%)        | 110(58,8%)       | 40,0 $\pm$ 13,7                            | 41,6 $\pm$ 12,6                            | 41,0 $\pm$ 13                              |
| MS II     | 19(10,1%)        | 48(25,5%)        | 67(35,6%)        | 32,8 $\pm$ 11,2                            | 38,5 $\pm$ 11,7                            | 36,9 $\pm$ 11                              |
| MS III    | 3( 1,6%)         | 8( 4,2%)         | 11( 5,8%)        | 35,3 $\pm$ 11,7                            | 36,0 $\pm$ 14,1                            | 35,8 $\pm$ 12                              |

### 5.2 DURCHGEFÜHRTE STIMULATION

Eine Sitzung bestand aus der Darbietung von vier verschiedenen Stimuli. Das rechte und das linke Auge wurden einzeln stimuliert, wobei das nicht stimulierte Auge mit einer lichtundurchlässigen Klappe abgedeckt war.

Folgende Reizmuster wurden verwendet :

1. 14°x10°-Feld mit 60'-Kästchen. Normwerte mit großen Kästchen wurden deshalb erstellt, weil in mehreren Arbeiten über ein Scheitern der VEP-Ableitungen mit kleinen Kästchen (< 20') berichtet wird (95,122).
2. 14°x10°-Feld mit 30'-Kästchen. Diese Kästchengröße wurde gewählt, weil eine -natürlich gering- höhere Sensitivität erwartet wurde (38), dennoch aber keine so starke Abhängigkeit vom Visus.

3.  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$ -Feld mit  $30'$ -Kästchen. Die Ausblendung peripherer Anteile wurde wegen der aus der Literatur mitgeteilten hohen Zahl von intakten parafovealen Retinaarealen bei NNO eingeführt (99).
4.  $14^{\circ} \times 10^{\circ}$ -Feld mit  $30'$ -Kästchen, wobei die zentralen  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$  ausgeblendet wurden. Diese Stimulation wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob die parafovealen Areale überhaupt eine ableitbare Reizantwort hervorbringen können.

### 5.3 AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

VEPs werden nach den Kriterien der Latenz und Amplitude ausgewertet. Die Latenzen wurden für vier Peaks (N75, P100, N145, P180) gemessen. P100 konnte bei allen Kurven gut identifiziert werden. N75 und N145 konnten nur bei einer geringen Anzahl von Probanden nicht sicher identifiziert werden. Bei diesen Personen erfolgte keine Auswertung dieser Potentialgipfel. Genauso wurde bei P180 verfahren, der sich aber fast immer gut darstellen ließ, wenn auch oft mit breitbasigen Peaks, was zu einer beträchtlichen Streuung der Latenzwerte führte. Für P100 wurde zusätzlich die interoculäre Latenzdifferenz errechnet. Die Amplitude A1 und A2, wie in Abb.2a angegeben, wurde als weiteres Kriterium ausgewertet (nicht in den Fällen, in denen sich N75 oder N145 undeutlich ausprägte). Zusätzlich wurde der interoculäre Amplitudenquotient und die Breite des NPN-Komplexes ermittelt. Die Gesamtmittelwerte aller Parameter für die vier Reizkonditionen zeigt die Tab.6. Für die P100 Latenz als verlässlichstem Beurteilungsparameter zeigen sich danach folgende Tendenzen:

1. Mit  $60'$ -Kästchen zeigte sich eine um 1,2 ms kürzere Latenz als mit  $30'$ -Kästchen. Anders verhielt es sich jedoch mit der Amplitude. Sie war für die kleineren Kästchen für A1 um 3  $\mu$ V niedriger und für A2 um 4,5  $\mu$ V höher als mit den größeren Kästchen
2. Die P100-Latenz lag für das  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$ -Feld -obwohl die gleiche Kästchengröße verwendet wurde- nochmal 1,1 ms oberhalb des Wertes für Vollfeldstimulation: dieses Verhalten ist sicher z.T. durch eine Reduktion der Lichtmenge bedingt. Auch die Amplitude war niedriger als nach Vollfeldstimulation. Interessant war bei der Anwendung dieses sogenannten fovealen Feldes, daß P3 (P180) oft deutlicher sichtbar wurde als bei der Stimulation mit dem  $14^{\circ} \times 10^{\circ}$ -Feld, vorausgesetzt P3 war im VEP nach Ganzfeldstimulation nicht schon gut erkennbar, wie aus Abb.24 ersichtlich. Möglicherweise ist dabei die höhere Anforderung an

Aufmerksamkeit bei Verwendung des fovealen Feldes für das deutliche Heraus-  
treten des Peaks P3 verantwortlich.

Tabelle 8

| Reiz                     | Daten                               | N75(ms)                       | P100(ms)                       | $\Delta P100$ (ms)            | N145(ms)                        | P180(ms)                        |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 14°x10°<br>60'           | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 73,0 $\pm$ 4,5<br>20,9/5<br>- | 102,5 $\pm$ 5<br>17,8/7<br>+   | 1,8 $\pm$ 0,9<br>0,12/0<br>+  | 136,5 $\pm$ 10,4<br>62,9/9<br>- | 165,5 $\pm$ 19,7<br>19,8/7<br>+ |
| 14°x10°<br>30'           | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 77,5 $\pm$ 5,1<br>7,6/6<br>+  | 103,7 $\pm$ 6,0<br>14,9/6<br>+ | 1,6 $\pm$ 0,7<br>3,99/0<br>+  | 137,4 $\pm$ 10,5<br>28,1/9<br>- | 175,4 $\pm$ 14,0<br>30,5/5<br>- |
| 5°x5°<br>30'             | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 77,5 $\pm$ 5,1<br>5,7/6<br>+  | 104,8 $\pm$ 6,9<br>31,2/7<br>- | 1,8 $\pm$ 1,0<br>0,09/0<br>+  | 136,5 $\pm$ 10,5<br>16,8/9<br>- | 175,6 $\pm$ 14,4<br>15,3/5<br>+ |
| 14°x10°<br>-5°x5°<br>30' | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 5,4 $\pm$ 3,3<br>10,7/3<br>+  | 98,0 $\pm$ 4,1<br>6,9/2<br>+   | 1,7 $\pm$ 0,8<br>0,11/0<br>+  | 137,5 $\pm$ 6,8<br>30,7/5<br>-  | 172,7 $\pm$ 12,7<br>20,3/4<br>- |
| Reiz                     | Daten                               | A1( $\mu$ V)                  | QA1(%)                         | A2( $\mu$ V)                  | QA2(%)                          | NPN(ms)                         |
| 14°x10°<br>60'           | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 13,9 $\pm$ 6,3<br>16,4/8<br>+ | 13 $\pm$ 15<br>559,4/0<br>-    | 10,0 $\pm$ 5<br>4,9/8<br>+    | 13,3 $\pm$ 15,0<br>66,5/3<br>-  | 99,2 $\pm$ 40,6<br>100,2/4<br>- |
| 14°x10°<br>30'           | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 10,9 $\pm$ 4,6<br>13,3/5<br>+ | 15 $\pm$ 8<br>215,4/0<br>-     | 14,5 $\pm$ 7,0<br>20,6/6<br>- | 16,2 $\pm$ 11,5<br>203,5/3<br>- | 99,2 $\pm$ 40,6<br>440,6/4<br>- |
| 5°x5°<br>30'             | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 10,0 $\pm$ 5,2<br>38,5/6<br>- | 16 $\pm$ 11<br>224,3/0<br>-    | 11,9 $\pm$ 5,3<br>33,0/6<br>- | 24,5 $\pm$ 7,9<br>179,4/3<br>-  | 94,0 $\pm$ 41,9<br>749,9/4<br>- |
| 14°x10°<br>-5°x5°<br>30' | $\bar{x} \pm s$<br>$\chi^2$<br>Hyp. | 4,9 $\pm$ 1,6<br>5,0/0<br>+   | 24 $\pm$ 7<br>70,2/0<br>-      | 6,8 $\pm$ 2,8<br>2,1/2<br>+   | 10,5 $\pm$ 9,4<br>36,4/3<br>-   | 99,3 $\pm$ 33,8<br>18,2/1<br>+  |

Für mehrere Auswerteparameter (QA1, QA2: Amplitudenquotient A1, A2) ist Mittelwert und Streuung ( $\bar{x} \pm s$ ) in der oberen Zeile dargestellt. In der jeweils mittleren Zeile ist der  $\chi^2$ -Wert der Verteilung und die Anzahl der gewählten Freiheitsgrade aufgeführt. In der unteren Zeile kennzeichnet + oder - ob die Hypothese einer Normalverteilung angenommen werden konnte (+) oder verworfen werden mußte (-). (Hypothese war, dass die Stichprobe mit  $\bar{x} \pm s$  als Parameter normalverteilt war. Nach dem Ergebnis des  $\chi^2$ -Testes wurde die Hypothese beim Signifikanzniveau  $\alpha \leq 0,01$  (99% der Werte gehören der Normalverteilung an) angenommen oder verworfen). Ganz links in der Tabelle sind die einzelnen Reizkonditionen angegeben.

Eine Einzelbeobachtung muß jedoch zur Vorsicht im Gebrauch dieses Stimulus raten (siehe Abb.25). Bei der Ableitung unter fovealen Stimulationsbedingungen zeigt sich in Abb.25a ein NPN-Komplex mit einem stark verlängerten "P2". Nach Vollfeldstimulation (25b) zeigt sich jedoch ein P2 normaler Latenz. 25c zeigt die Wiederholung der fovealen Stimulation, wobei dem Patienten zuvor nochmals erklärt wurde, daß er entspannt aber dennoch konzentriert den Musterreiz ansehen solle. Jetzt zeigte sich ein normaler NPN-Komplex mit P2 normaler Latenz (Kurvenform stabil bei mehreren Ableitungen). Die Wertung dieses Phänomens ist schwierig. So haben ja z.B. **Bumgartner** (20) ein Manöver beschrieben, mit dem die Ableitung von VEPs sogar zu unterdrücken ist. Es scheint also eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Peaks gegenüber Aufmerksamkeitsschwankungen vorzuliegen.

3. Nach Stimulation mit dem peripheren Ring (zentrale  $5^\circ \times 5^\circ$  ausgeblendet) resultierten im Mittel kürzere P100 Latenzen als nach Vollfeldstimulation –trotz einer Reduktion der Lichtmenge. Daraus läßt sich eine schnellere Leitgeschwindigkeit der parafovea Axone mutmaßen (Abb.26)

Die zur Erstellung der Normwerte gewählten Beurteilungsparameter wurden nun im Hinblick auf ihre Benutzbarkeit als Beurteilungskriterium überprüft.

Grundsätzlich ist zu fordern, daß diese Beurteilungsparameter aufgrund der biologischen Natur der Daten normalverteilt sein müssen. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem  $\chi^2$ -Test. Bei diesem Test wird basierend auf dem errechneten Mittelwert und der Streuung der Experimentdaten eine künstliche Normalverteilung aufgebaut, welche mit der der Experimentdaten verglichen wird. Der Grad des Unterschiedes zeigt sich im  $\chi^2$ -Wert. Eine Normalverteilung wurde hier als gegeben angesehen, wenn 99% der erhaltenen Werte der Normalverteilung angehören, d.h.: beim Signifikanzniveau  $\alpha = 0.01$ . Der erhaltene  $\chi^2$ -Wert muß bei einer Normalverteilung –unter Berücksichtigung der vorgegebenen Freiheitsgrade- unter dem beim Signifikanzniveau maximal zulässigen Wert liegen.

Bei bestehender Normalverteilung können Unterschiede zwischen zwei experimentell erhaltenen Verteilungen mittels t-Test geprüft werden. Die Beurteilung erfolgte ebenso beim Signifikanzniveau  $\alpha = 0.01$ .

Bei der Auswertung ergaben sich folgende Probleme :

1. Da die Forderung besteht, aus Gründen der Reproduzierbarkeit jede Ableitung

**Tabelle 7**

| Muster                   | Getestet | Latenz P100 | Hypothese |
|--------------------------|----------|-------------|-----------|
| 14°x10°<br>30'           | V1-V2/OD | 0,012-0,012 | +         |
|                          | V1-V2/OS | 0,016-0,016 | +         |
|                          | OD-OS    | 0,111-0,115 | +         |
|                          | M-W      | 0,277-0,317 | +         |
| 14°x10°<br>30'           | V1-V2/OD | 0,024-0,024 | +         |
|                          | V1-V2/OS | 0,026-0,027 | +         |
|                          | OD-OS    | 0,025-0,025 | +         |
|                          | M-W      | 0,302-0,340 | +/-       |
| 5°x5°<br>30'             | V1-V2/OD | 0,016-0,016 | +         |
|                          | V1-V2/OS | 0,001-0,001 | +         |
|                          | OD-OS    | 0,025-0,025 | +         |
|                          | M-W      | 0,193-0,205 | +         |
| 14°x10°<br>-5°x5°<br>30' | V1-V2/OD | 0,264-0,251 | +         |
|                          | V1-V2/OS | 0,143-0,139 | +         |
|                          | OD-OS    | 0,005-0,005 | +         |
|                          | M-W      | 0,147-0,205 | +         |

*t-Test-Werte für die P100-Latenz: Auf signifikante Unterschiede geprüft wurden drei Konditionen:*

- 1. Unterschiede der Werte von Versuch1 (V1) und Versuch2 (V2): dabei resultieren vier Werte aus zwei Ableitungen von jedem Einzelauge.*
  - 2. Unterschiede der Werte nach Stimulation des rechten Auges (OD) bzw. linken Auges (OS); für Männer und Frauen resultiert jeweils ein Wert.*
  - 3. Unterschiede in der Latenz zwischen männlichen Probanden (M) und weiblichen Probanden (W). Zwei Werte resultieren wegen getrennter Analyse von Versuch 1 und 2.*
- Die einzelnen Reizkonditionen sind links in der Tabelle ersichtlich.*

mindestens einmal zu wiederholen, erhält man die doppelte Anzahl an Normdaten. Diese können dann zusammen ausgewertet werden, wenn die Werte von Versuch 1 und Versuch 2 beide Normalverteilung aufweisen und sich die Verteilungen nicht signifikant unterscheiden. Ist dies der Fall, so kann man auch auf eine gewisse zeitliche Stabilität der Untersuchungswerte bezüglich Gewöhnung oder Unaufmerksamkeit schließen. Bei der Überprüfung der Wahrscheinlichkeitswerte der  $\chi^2$ -Verteilung zeigte sich eine Normalverteilung der Werte aus Versuch 1 und 2. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte mit dem t-Test für verbundene Stichproben. Die Zahlenwerte für die P2-Latenz sind in Tabelle 7 angegeben. In Tab.7 bedeutet V1 Versuch1 und V2 Versuch2; aufgeführt

sind die t-Test-Werte; man erhält vier Werte, zwei vom rechten Auge und zwei vom linken. Es ist jeweils auch aufgeführt ob die gemachte Hypothese einer Normalverteilung angenommen werden konnte (= +) oder verworfen werden mußte (= -). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, sodaß die beiden Werte aus Versuch 1 und 2 für die Bildung der Mittelwerte zusammengefaßt berechnet wurden. In Abb 27a sind die Korrelationen von Versuch 1 und 2 für die P100-Latenzen bei Vollfeld- und fovealer Stimulation graphisch dargestellt.

2. Das gleiche Problem stellte sich für die Errechnung der monoclären Werte, da ja wiederum ein Wertepaar -von rechtem und linkem Auge- resultiert. Die Verwendung desselben Kriteriums für beide Augen ist möglich, wenn sich im t-Test keine bedeutsamen Unterschiede zeigen, was hier der Fall war (Werte für t-Test für die einzelnen Reizbedingungen siehe Tab.7; OD bedeutet rechtes Auge, OS linkes Auge; es werden dabei zwei t-Werte erhalten jeweils einer für Männer und Frauen). Die Korrelationen der P100-Latenzen für rechtes und linkes Auge sind im Abb.27b dargestellt.
  
3. Da aus der Literatur in einigen Arbeiten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden mitgeteilt werden (62), war im vorliegenden Datenmaterial auch diesbezüglich auf signifikante Unterschiede zu prüfen. (Werte siehe Tab.7; M steht für männliche Probanden, W für weibliche; die zwei erhaltenen t-Werte stellen die Werte des Vergleiches M-W für Versuch 1 und 2 dar). Wenn also die Hypothese aufgestellt wurde, Frauen seien eine Stichprobe aus der Gesamtheit, dann mußte diese Hypothese aufgrund der t-Test-Werte abgelehnt werden. Dies galt umgekehrt auch für Männer. Dies bedeutet, daß es signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht gibt. Einzige Ausnahme war das Reizmuster  $14^{\circ} \times 10^{\circ} / 30'$  beim Versuch 2 -allerdings mit einem t-Test-Wert nur knapp über dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0.01$ . Daher wurde ein Einfluß seitens des Geschlechts, der eine getrennte Latenzbeurteilung nötig machen würde, nicht gesehen.

Unter diesen Voraussetzungen wurden für alle Beurteilungsparameter unter allen Versuchsbedingungen noch einmal Mittelwert und Streuung errechnet und überprüft, ob die vorliegende Verteilung einer Normalverteilung entsprach ( $\chi^2$ -Test). Bei der Beurteilung der Wahrscheinlichkeitswerte der  $\chi^2$ -Verteilung anhand einer Tabelle ergibt sich, daß die Latenzen aller Peaks normalverteilt sind. In Abbildung 28 (Reizmuster 2

$= 14^\circ \times 10^\circ / 30'$ , Reizmuster 3  $= 5^\circ \times 5^\circ / 30'$ ) sind die Histogramme beispielsweise für die vier Peaks zweier Reizbedingungen zu sehen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Aufgrund der mitgeteilten  $\chi^2$ -Werte und den zugehörigen Freiheitsgraden läßt sich aus einer Tabelle für den  $\chi^2$ -Test entnehmen, daß nur die Latenz von P100 und dessen interoculäre Latenzdifferenz *durchgehend* normalverteilt sind. Da außerdem N75, N145 und P180 nur inkonstant auftreten ist nur P100 und die interoculäre Differenz als Auswertekriterium geeignet.

Die Amplituden sind nicht durchgehend normalverteilt. Die Amplitudenquotienten weisen zusätzlich zu einer fehlenden Normalverteilung eine große Streuung auf. Wegen der stark streuenden Werte konnte im vorliegenden Datenmaterial bei MS-Patienten sowieso nur fünfmal ein pathologischer Amplitudenquotient gefunden werden. Bei der Frage nach einer NNO im Rahmen einer vermuteten MS ist das Vorliegen eines pathologischen Quotienten ohne Latenzverzögerung und ohne vergrößerte interoculäre Latenzdifferenz sowieso nicht pathognomonisch; somit ist dieser Parameter verzichtbar.

Fehlende Normalverteilung und große Streuung kennzeichnen auch den Parameter Breite des NPN Komplexes, der beurteilt wurde, um eventuelle Verbreiterungen durch eine verstärkte Dispersion der Impulswelle zu erfassen. Wie Abb.29 zeigt kommt es dabei zu einer Überlappung der Werte von Gesunden und Patienten mit nachgewiesener NNO.

Ein wichtiger Faktor blieb bisher noch unberücksichtigt, nämlich das Alter. Aus Voruntersuchungen ist bekannt, daß sich von Geburt an die Latenz mit zunehmender Reifung der Markscheiden verkürzt, dann ab einem gewissen Alter (Ende des Wachstums?) konstant bleibt. Mit dem Einsetzen des Alterungsvorgangs, der nach den in 3.2.3. zusammengefaßten Erfahrungen über die Physiologie dieses Vorgangs wohl kontinuierlich vorangeht, kommt es wieder zu einer Latenzzunahme. Dieses Verhalten kann mathematisch durch eine Parabel 3. Ordnung ausgedrückt werden. In dieser Arbeit wurde deshalb getestet, ob die Latenz von P100 dieses Verhalten aufwies. Hierzu wurde probatorisch in drei Altersklassen eingeteilt und die Mittelwerte und Streuung von P100-Latenzen für die einzelnen Gruppen errechnet. Als Ergebnis wurde erhalten für:

1.  $14^\circ \times 10^\circ$ -Feld , 30'-Kästchen :

- jünger 31 Jahre : 103,1 +/- 0,50 ms

- 31-50 Jahre : 101,3 +/- 0,40 ms
  - älter 50 Jahre : 106,4 +/- 0,51 ms
  - Alle : 102,9 +/- 0,49 ms
2. 5°x5°-Feld , 30'-Kästchen :
- jünger 31 Jahre : 103,6 +/- 0,52 ms
  - 31-50 Jahre : 101,6 +/- 0,40 ms
  - älter 50 Jahre : 107,9 +/- 0,62 ms
  - Alle : 103,4 +/- 0,54 ms

Man kann erkennen, daß bei jüngeren und älteren Personen die P2-Latenz höher ist als im mittleren Altersbereich. Für die Gesamtdaten wurde nun untersucht, ob sich eine solche Parabel 3. Ordnung zur Beschreibung finden ließ. Abb.30 zeigt, daß dies gut möglich war. Diese Funktion wurde mit der least-squares-Methode (Methode der minimalen Fehlerquadrate) ermittelt. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde eine feinere Einteilung der Altersklassen vorgenommen.

**Tabelle 8**

| Alter<br>Latenz P100(ms)<br>14°x10°/30' | < 31 Jahre  | 31-50 Jahre | > 51 Jahre  |             |
|-----------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| $\bar{x} \pm s$                         | 103,0 ± 5,1 | 101,3 ± 4,0 | 106,4 ± 5,1 |             |
| $\chi^2$                                | 9,7/5       | 4,1/4       | 1,7/1       |             |
| Alter<br>Latenz P100(ms)<br>14°x10°/30' | < 24 Jahre  | 24-34 Jahre | 35-45 Jahre | > 45 Jahre  |
| $\bar{x} \pm s$                         | 105,2 ± 5,2 | 101,8 ± 4,2 | 100,9 ± 4,0 | 104,6 ± 5,3 |
| $\chi^2$                                | 7,0/1       | 2,5/3       | 4,5/2       | 4,4/3       |

P100-Latenz und deren Streuung ( $\bar{x} \pm s$ ) bei der Einteilung der Probanden in verschiedene Altersklassen. Oben: Einteilung in drei Gruppen, Unten: Einteilung in vier Gruppen. Die  $\chi^2$ -Werte (mit Freiheitsgraden) sind mit angegeben. Der  $\chi^2$ -Wert der Gesamtverteilung betrug bei drei Altersklassen 14,8/6, bei vier 2,55/4. Eine bessere Beschreibung ist daher mit Einteilung in vier Altersgruppen möglich.

Unter der Annahme einer Altersklasseneinteilung in vier Gruppen wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung für diese vier Klassen wurden aufgrund der Mittelwerte und Streuung ermittelt und gefaltet. Gegen diese Verteilung wurde der  $\chi^2$ -Test durchgeführt. Es ergab sich eine wesentlich sicherere Aussage als zuvor (3 Altersklassen) – mit einem wesentlich niedrigeren  $\chi^2$ -Wert von 2,55 (vier Freiheitsgrade) für die P100-Latenz-Alters-Verteilung (Reizmuster  $14^\circ \times 10^\circ / 30'$ ) im Gegensatz zu 14,6 (sechs Freiheitsgrade) ohne Berücksichtigung des Alterseinflusses. Der Verlauf der gefundenen Parabel 3.Ordnung bestätigt diese Annahme (siehe Tab.8 und Abb.31).

## 6. Untersuchung von Patienten

### 6.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Basierend auf den erstellten Normwerten wurden VEP-Ableitungen bei 188 Patienten mit Verdacht auf MS durchgeführt, um eine NNO nachzuweisen. Eine Beschreibung des Patientenkollektivs gibt Tab.5. Die Einteilung der Patienten in die Gruppen MS I (sicher), MS II (wahrscheinlich), MS III (möglich) erfolgte nach den Kriterien von McAlpine (90).

### 6.2 PRINZIP DER STIMULATION

Als Routine-Stimulation wurde das Vollfeld ( $14^{\circ} \times 10^{\circ}$  mit Kästchen von  $30'$ ) verwendet. Konnten damit keine VEPs evoziert werden, wurde mit  $60'$  Kästchen stimuliert. Zusätzlich erfolgte eine Stimulation mit dem fovealen  $5^{\circ} \times 5^{\circ}$ -Feld aufgrund der beschriebenen theoretischen Überlegungen. Die Reizung erfolgte monokulär – an beiden Augen einzeln – mit 2/s-Inversion nach dem in 2.3 angegebenen Prinzip. (Die bei bestimmten Patienten durchgeführten speziellen Untersuchungen wurden jeweils schon bei der Beschreibung des Experiments dargestellt)

### 6.3 ERGEBNISSE

#### Ergebnisse mit Vollfeldstimulation

Im Mittel konnten mit dem  $14^{\circ} \times 10^{\circ} / 30'$ -Stimulus bei 51,65 % der Patienten Latenzverzögerung als Ausdruck einer Demyelinisierung im visuellen System nachgewiesen werden. Mit sinkendem Wahrscheinlichkeitsgrad der Erkrankung erwies sich auch die Sensitivität der Methode als geringer. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 9 spezifiziert. Zum Vergleich der Ergebnisse dieser Arbeit sind in Tabelle 10 die Ergebnisse einer Literaturübersicht von über 30 Einzelarbeiten aus dem Buch von Stöhr (122) und Lowitzsch (83) dargestellt.

**Tabelle 9**

|        |     | VEP pathologisch |         | VEP normal |         |
|--------|-----|------------------|---------|------------|---------|
|        |     | Anzahl           | Prozent | Anzahl     | Prozent |
| MS     | I   | 10               | 90,9%   | 1          | 9,1%    |
| MS     | II  | 44               | 65,6%   | 23         | 34,3%   |
| MS     | III | 43               | 39,1%   | 67         | 60,9%   |
| Gesamt |     | 97               | 51,7%   | 91         | 48,3%   |

**Tabelle 10**

|    | Sicher |        | Wahrscheinlich |        | Möglich |        | Summe |        |
|----|--------|--------|----------------|--------|---------|--------|-------|--------|
|    | N      | Befund | N              | Befund | N       | Befund | N     | Befund |
| 1. | 1030   | 85,3%  | 515            | 61,2%  | 630     | 39,2%  | 2496  | 61,2%  |
| 2. | 932    | 84,0%  | 557            | 62,0%  | 837     | 38,2%  | 2848  | 61,3%  |
| 3. | 11     | 90,9%  | 67             | 65,6%  | 110     | 39,1%  | 188   | 51,7%  |

*N = Anzahl an untersuchten Patienten; Befund = Prozentsatz pathologischer VEPs;*

*1. Übersicht aus Diener, 122;*

*2. Übersicht aus Lowitzsch, 89;*

*(Zusammenfassung von Arbeiten mit unterschiedlichen Methoden);*

*3. Eigene Ergebnisse (durch die hohe Zahl an Patienten mit MS III sank das Gesamtergebnis auf einen niedrigeren Mittelwert ab).*

Berechnet man die P2 Latenz für die einzelnen Krankheitsgruppen ohne Berücksichtigung der Krankheitsdauer (Tab.11) so finden sich keine krassen Unterschiede (P100-Latenz für die Gruppe MS I etwas länger als für die anderen Gruppen). Dabei fällt auch auf, daß das klinisch nicht betroffene Auge durchweg - wenn auch nicht so ausgeprägte - pathologische P100-Latenzverzögerungen aufweist.

**Tabelle 11**

| Stadium | stärker betroffenes Auge: Latenz P100(ms) | schwächer betroffenes Auge: Latenz P100(ms) |
|---------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| MS I    | 152,3±20,3                                | 139,2±22,3                                  |
| MS II   | 138,3±16,5                                | 126,1±16,8                                  |
| MS III  | 140,5±20,2                                | 122,2±22,6                                  |

Bei der Auswertung der Patienten-VEPs fiel auf, daß sehr oft die typische Kombination: monokuläre Latenzverzögerung - normale Latenz auf dem klinisch nicht betroffenen Auge vergrößerte interoculäre Latenzdifferenz vermißt wurde. Es fanden sich nämlich in einem hohen Prozentsatz auch Latenzverzögerungen auf dem anderen Auge, die teils so stark waren, daß die interoculäre Latenzdifferenz von P100 im Normbereich blieb. In Tabelle 12 werden die fünf möglichen Veränderungen der bei der hier vorgenommenen Auswertung von VEPs und deren prozentuales Vorkommen gezeigt.

**Tabelle 12**

| Konstellation                                 | Anzahl | Prozent |
|-----------------------------------------------|--------|---------|
| Interoculäre Latenzdifferenz allein           | 3      | 3,1 %   |
| Monokuläre Latenzverzögerung                  | 13     | 13,4 %  |
| Monoc. Latenzverzög. plus erhöhte Latenzdiff. | 30     | 30,9 %  |
| Binoc. Latenzverzög. (Latenzdiff. normal)     | 24     | 24,7 %  |
| Binoc. Latenzverzög. plus erhöhte Latenzdiff. | 21     | 21,6 %  |

Bei 54 von 97 Patienten (55,8 %) ergaben sich damit Latenzverzögerungen von P2 -entweder monokulär oder binokulär- mit interoculärer Latenzdifferenz. Bei 37 von 97 Patienten (38,1 %) wurden VEPs abgeleitet, deren P100-Latenz auf beiden Augen die gleiche Quantität aufwies. Dieser hohe Prozentsatz an beidseitigen Latenzverzögerungen (bei 46,3 % der Patienten beobachtbar) war überraschend. Bei einer Durchsicht der Literatur zeigte sich, daß kaum Angaben über die Latenz des klinisch gesunden Auges gemacht wurden, was Vergleiche schwierig macht. So berichten Halliday (58) über 10,5% und Galvin (46) über 21,4% pathologische Untersuchungsergebnisse auf dem nicht betroffenen Auge. Halliday (64) gibt aber später Daten an (siehe Fig. 6.11 S.199 in 64), die zeigen, daß das nicht betroffene Auge bei Patienten den gleichen Mittelwert wie bei Gesunden aufweist. Möglicherweise spielt hier die Krankheitsdauer eine Rolle. Abbildung 32 (und Tab.13) zeigt z.B., daß die P100 Latenzen nach 3-5 jähriger Krankheitsdauer -am betroffenen Auge- größer sind als in Anfangsstadien, dann allerdings stabil bleiben. Allerdings bestehen durchgehend hohe Standardabweichungen, womit

die vorherige Aussage wieder abgeschwächt wird. Aber auch auf dem nicht betroffenen Auge (siehe Tab.13) läßt sich eine "Tendenz" zur Zunahme der Latenz mit längerer Krankheitsdauer erkennen. Tabelle 11 zeigt die einzelnen P2-Latenzen nach Gruppen (Krankheitsdauer als Kriterium) geordnet. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug bei unserem Krankengut  $6,8 \pm 6,5$  Jahre.

**Tabelle 13**

| Dauer |        | Auge mit stärkerer<br>Latenzverzögerung<br>von P100 (ms) | Auge mit schwächerer<br>Latenzverzögerung<br>von P100 (ms) |
|-------|--------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| bis   | 1 Jahr | $135,0 \pm 17,3$                                         | $120,6 \pm 13,2$                                           |
| 1-2   | Jahre  | $135,6 \pm 12,5$                                         | $120,8 \pm 10,7$                                           |
| 3-5   | Jahre  | $147,5 \pm 22,5$                                         | $128,7 \pm 18,7$                                           |
| 6-10  | Jahre  | $147,2 \pm 22,9$                                         | $140,8 \pm 22,5$                                           |
| 11-17 | Jahre  | $145,6 \pm 13,3$                                         | $132,7 \pm 14,5$                                           |
| 18-25 | Jahre  | $154,7 \pm 15,5$                                         | $132,4 \pm 23,9$                                           |

Prinzipiell ist jedenfalls vorstellbar, daß es bei einer chronischen Krankheit mit der Zeit zu stärkeren Veränderungen und zum Befall von vorher intakten Strukturen kommt. Je nach Krankheitsdauer des untersuchten Patientengutes werden dann natürlich andere Ergebnisse resultieren. Bezüglich der NNO bei MS könnte diese Überlegung geeignet sein, unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Ausmaßes der P2-Latenzverzögerung sowie die häufigen beidseitigen Latenzerhöhungen zu erklären. Jedoch sollte auch die Frage nach postchiasmalen Demyelinisierungsherden untersucht werden, die genauso ein anatomisches Substrat für beidseitige Latenzverzögerungen sein könnten.

8 Patienten (6,2 %) wiesen ein Auge auf, auf dem mit 30'- Kästchen kein VEP zu evozieren war. Mit 60'- Kästchen konnten dabei noch auf einem Auge VEPs abgeleitet werden, die restlichen fünf zeigten auch damit unableitbare Kurven. (Bei zwei Patienten bestand dennoch der Verdacht auf eine NNO, weil sie auf dem anderen Auge Latenzverzögerungen zeigten)

Das Ausmaß der Latenzverzögerungen zeigt Tab.11, geordnet nach MS I, MS II, MS III.

### Ergebnisse bei zusätzlicher fovealer Stimulation

Bei zusätzlicher Verwendung des fovealen Stimulus ( $5^{\circ} \times 5^{\circ}$ , 30'-Kästchen) konnte bei sieben Patienten zusätzlich ein NNO nachgewiesen werden, die bei alleiniger Verwendung des Vollfeldes nicht diagnostiziert worden wäre. Drei Patienten befanden sich in der Gruppe MS II, was die Sensitivität von 65,67% auf 70,1% steigerte. Aus der Gruppe MS III konnten noch vier Patienten zusätzlich klassifiziert werden, womit sich die Sensitivität von 39,1 % auf 41,8 % verbessern ließ. Der foveale Stimulus bewährte sich insofern als immer eine gut ausgeprägte Kurvenform – außer bei den sechs Patienten mit nicht ableitbaren VEPs – zu evozieren war. Dies ist ein Vorteil gegenüber dem fovealen Stimulus von  $1^{\circ} \times 1^{\circ}$ , mit dem nach Literaturberichten selbst bei Gesunden nicht immer ein VEP abzuleiten ist.

## 7. Diskussion

### 7.1 NORMWERTERSTELLUNG

Wegen der Abhängigkeit der VEP-Latenz und Amplitude von technischen Faktoren müssen für jedes Labor - aufgrund der unterschiedlichen räumlichen und instrumentellen, vorgegebenen Bedingungen - eigene Referenzbereiche erstellt werden.

Die erhaltenen VEP-Kurven werden im allgemeinen nach den Kriterien der Latenz und Amplitude ausgewertet. Dabei sind hinsichtlich der Latenz bei guter Ausprägung der Kurvenform vier Latenzmessungen möglich: für N75, P100, N145 und P180.

Die Amplitudenmessung gestaltet sich schwieriger. Grundsätzlich stehen zwei Meßverfahren zur Verfügung:

1. Messung Potentialgipfel bis zur Basislinie, was eine Definition der Basislinie durch Mit-Averaging einer Zeitspanne vor Triggerbeginn nötig macht. Hierbei resultieren auch Amplitudenwerte für Einzelgipfel. Unter der Annahme, daß sich die Amplitudenwerte für die Gipfel bei Krankheiten differentiell verändern, stellt dies die genauere Methode dar.
2. Gipfel bis Gipfel ( gemessen zwischen positivem und negativem Maximalauschlag). Diese Methode ist technisch einfacher, da ohne Definition einer Basislinie möglich.

Schwierig beim Auswerten von VEP Kurven ist die Tatsache, daß oft -auch bei Gesunden- P100 sich als einziger Potentialgipfel darstellt. Dadurch sind Peak-Peak-Amplitudenmessungen nicht mehr möglich. Meist ist wegen der fehlenden Möglichkeit zur Basisliniendefinition bei den meisten Geräten auch keine Gipfel-Basislinien-Messung durchführbar. Allerdings war bei den 85 untersuchten Probanden nur bei fünf kein eindeutiger NPN-Komplex zu erkennen. Für die Latenzmessung bedeutet dies, daß ein Ausfall von N75, N145 und P180 nicht als pathologisch gewertet werden kann. P100 war als einziger Gipfel immer gut zu erkennen. Prinzipiell bedeutet aber das Nicht-Auftreten von Potentialgipfeln bei einzelnen Patienten nicht, daß bei denjenigen mit vorhandenem Gipfel keine Beurteilung der Latenz möglich wäre. Nach den hier erhaltenen Werten ist jedoch eine Latenzbeurteilung -außer für P100- nur noch für N75 sinnvoll, da die Latenzen von N145 und P180 so stark streuen, daß auch die Latenzwerte von Patienten nicht über der Norm liegen.

Für eine korrekte Beurteilung der Brauchbarkeit der Auswerteparameter sollte jedoch immer überprüft werden, ob der entsprechende Parameter normalverteilt ist. Ausgehend von der Tatsache, daß natürliche Ereignisse normalverteilt sind, sollte dies auch für die im Rahmen von VEP-Ableitungen gesammelten Biosignaldaten gelten. Für die hier vorliegenden Daten wurde die Normalverteilung mit dem  $\chi^2$ -Test überprüft. Hierbei wird auf dem erhaltenen Mittelwert und der Standardabweichung eine Normalverteilung aufgebaut und diese mit der experimentell erhaltenen Verteilung verglichen. Das Maß der Abweichungen zeigt sich im  $\chi^2$ -Wert. Der  $\chi^2$ -Wert wurde hier beim Signifikanzniveau  $\alpha = 0.01$  beurteilt. Hierbei wird angenommen, daß 99 % der gesammelten Werte der Normalverteilung angehören. Beim Vergleich der erhaltenen  $\chi^2$ -Werte mit dem beim Signifikanzniveau  $\alpha = 0.01$  genannten Maximalwert zeigte sich, daß durchgehend nur P100 sowie dessen interoculäre Latenzdifferenz normalverteilt waren. Somit eignen sich nur diese beiden Werte zur Beurteilung von VEPs. Die Amplituden waren nicht normalverteilt. Dies ist zum Teil bedingt durch die starke Abhängigkeit der Amplitude von der Aufmerksamkeit, aber auch durch anatomische Faktoren wie Dicke der Kopfhaut u.s.w. Fraglich ist ob der interoculäre Amplitudenquotient zur Beurteilung von VEPs herangezogen werden sollte. Abgesehen von der großen Abweichung der Verteilung des Quotienten von einer Normalverteilung basiert dieser Wert ja auf nicht normalverteilten Amplituden. Selbst unter Ignorierung der Verteilung von Amplitude und Amplitudenquotient zeigen die Werte eine so erhebliche Streuung, daß bei den untersuchten Patienten kaum pathologische Werte zu finden waren. Eine Bedeutung für die Diagnostik dürfte damit den beiden Werten kaum zukommen.

Dies gilt auch für die Breite der NPN-Komplexe. Dieser Wert wurde beurteilt, um eventuelle Dispersionen der Impulswelle zu erfassen. Jedoch zeigte sich auch bei Gesunden eine so starke Variabilität, daß pathologische Werte bei Patienten nicht gefunden werden. Möglicherweise ist die starke Variabilität gegenüber der Messung der Breite von sensorischen Nervenaktionspotentialen dadurch begründet, daß postsynaptische -durch mehrere Synapsen laufende- Potentiale gemessen werden. Problematisch ist ferner, daß oft keine klare Ausprägung der NPN-Komplexe gefunden wird. Eventuell lassen sich Informationen über die Dispersion der Impulswelle besser über die Anstiegssteilheit von P100 oder über die Fläche unter P100 ermitteln. Zusätzlich vorteilhaft wäre dabei, daß nur ein Potentialgipfel in die Messung mit einbezogen wird, statt drei. Es ist denkbar,

daß so eine Reduktion der Variabilität erreicht werden kann. Zudem erfaßt eine Beurteilung nur an P100 nur eine Generatorquelle und nicht drei wie bei der Beurteilung des NPN-Komplexes.

Somit wurde die Beurteilung der VEPs nur mit P100 und dessen interoculärer Latenzdifferenz als Kriterium durchgeführt. Bezüglich der Latenz von P100 ergaben sich drei Fragen:

1. Soll für Versuch 1 und 2, rechtes und linkes Auge sowie für männliche und weibliche Probanden ein getrennter Latenzwert benutzt werden?
2. Wie wird der Alterseinfluß auf die Latenz gewürdigt?
3. Welche Grenzen sollen für die Definition des Normalbereiches gesetzt werden?

Zu 1: Grundsätzlich ist möglich, daß es beim Wiederholungsversuch infolge Lerneffekten oder Aufmerksamkeitsdrift zu P100-Latenzzunahmen bzw. -abnahmen kommt. Auch für männliche und weibliche Probanden kann infolge anatomischer Gegebenheiten nicht zwangsläufig mit gleichen Latenzwerten gerechnet werden. Am wenigsten wahrscheinlich sind natürlich Unterschiede zwischen linkem und rechtem Auge bei Gesunden. Um zu eruieren, ob signifikante Unterschiede bestehen, wurden die Verteilungen der Latenz von P100 von Versuch 1 und 2, rechtem und linkem Auge sowie von Männern und Frauen miteinander durch den t-Test verglichen (dieser Test hat Normalverteilung zur Voraussetzung, die bei P100 aber immer gegeben war). Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für alle drei Vergleichskonditionen, wobei das Signifikanzniveau  $\alpha$  wieder 0.01 betrug. Eine Ausnahme war die P100-Latenz beim Reizmuster  $14^\circ \times 10^\circ / 30'$ , die bei Männern und Frauen - aber nur beim Versuch 2 - leicht different war. Wurde also die Hypothese gemacht, daß Frauen bzw. Männer eine Stichprobe aus der Gesamtheit seien, dann mußte diese Hypothese verworfen werden, weshalb kein eigener Latenzwert für das Geschlecht eingeführt wurde.

Zu 2: Da physiologischerweise mit zunehmender Markscheidenreifung die Impulsleitung schneller wird (die Latenz kleiner wird), im Alter dagegen abnimmt (Latenz wird größer), kann man das Latenzverhalten durch eine Parabel 3.Ordnung charakterisieren. Eine solche Parabel 3.Ordnung ließ sich - mittels der Methode der minimalen Fehlerquadrate - leicht durch die Gesamtlatenzwerte legen. Auch eine andere Überlegung bestätigte, daß mehrere Altersgruppen zur Beurteilung der P100-Latenz gebildet werden müssen. Es wurde postuliert, daß die Latenz-Alters-Verteilung aus mehreren Einzelver-

teilungen zusammengesetzt sei. Bei Berücksichtigung einer solchen Verteilung sollte sich der  $\chi^2$ -Wert verbessern. Tatsächlich ließ sich eine Abnahme des Wertes bei Einteilung in mehrere Altersgruppen finden. Der geringste Wert resultierte bei Einteilung in vier Gruppen. Es ist durchaus möglich, daß bei noch größeren Probandengruppen eine noch feinere Einteilung in Altersklassen resultiert. Aufgrund der Latenzunterschiede muß jedoch auf jeden Fall eine Einteilung in mindestens drei Gruppen durchgeführt werden (Probanden jüngeren, mittleren und höheren Lebensalters). Die gemachten Aussagen gelten natürlich nicht für die Untersuchungen von Kleinkindern und Kindern. Hier sind für die einzelnen Entwicklungsstufen jeweils eigene Normwerte für unter Umständen einen sehr eng gefaßten Altersbereich aufzustellen.

Zu 3: Zur Absteckung des Normbereiches wurde die dreifache Standardabweichung verwendet. Damit werden 99 % aller Gesunden richtig erfaßt. Sicherlich hätten mit einer 2-2,5-fachen Standardabweichung mehr VEPs als pathologisch klassifiziert werden können; bei einer so knappen Begrenzung des Normalbereiches führen jedoch leichte Latenzzunahmen durch mangelnde Aufmerksamkeit (über Entwicklung breitbasiger Peaks) zur falsch positiven Einordnung. Zur Erhöhung der Sensitivität ist es günstiger eine adäquate Stimulation - bei Belassung der 3-fachen Standardabweichung durchzuführen.

## 7.2 STIMULATION

Die Ableitung von visuell evozierten Potentialen stellt, wie gezeigt wurde, eine erhebliche Bereicherung in der neurologischen Diagnostik dar. Subjektive Sehbeschwerden können mit dieser Methode - wenigstens grob- kategorisiert werden, klinisch inapparente Opticusneuritiden im einem hohen Prozentsatz nachgewiesen werden. Dennoch ist der geringe Prozentsatz an pathologisch zu bewertenden VEPs als Hinweis auf eine klinisch inapparente NNO im Sinne einer stummen "zweiten" Läsion bei MS-Patienten der Gruppen II und III unbefriedigend. Daher wurden viele Ansätze unternommen, um die optische Reizung zur Evozierung von visuellen corticalen Potentialen hinsichtlich einer Erhöhung der Sensitivität der VEPs zu verbessern. Hierfür halfen die Kenntnisse aus der Physiologie über visuelle Reizverarbeitung, aus der Erfahrung mit der Perimetrie sowie der Neuro-Anatomie weiter. So ist z.B. das perimetrisch sehr oft zu findende Zentralskotom bei NNO Ausdruck der Tatsache, daß dünner myelinisierte Axone - die hauptsächlich von der Fovea wegziehen - eher von der Entmarkung betroffen sind als die dickeren von parafovealen bis peripheren Retina Arealen kommenden. Aus der

Physiologie ist weiterhin bekannt, daß die retinalen X-Ganglienzellen gegenüber den Y-Ganglienzellen die dünneren Axone aufweisen, also auch theoretisch früher von der Demyelinisierung betroffen sein müßten.

Daher wurde versucht, optische Reize zu konstruieren, die eine Reizverarbeitung möglichst isoliert über die retinalen X-Zellen bewirken.

Solche Reize sind wie Kullkowiak und Bodla-Wollner gezeigt haben z.B. on-off bzw. Kontrastmodulierte Muster mit sehr kleinen Reizmusterelementen. Diese Reize werden aber in der klinischen Routine gerade nicht verwendet. Hier wird eher Schachbrettmusterstimulation mit großen Reizmusterelementen benutzt. Diese Stimuli sind aber eher geeignet, eine Reizantwort über retinale Y-Zellen zu induzieren. Die vorwiegende Benutzung gerade dieser optischen Reize liegt möglicherweise darin begründet, daß grob strukturierte Reizmuster wie z.B. Schachbrettmuster mit 50'-60'-Kästchen auch von Patienten mit herabgesetztem Visus noch gesehen werden. Verwendung kleinerer Kästchengrößen könnte eine Ableitung bei schlechtem Visus scheitern lassen. Wahrscheinlich wird deswegen eine höhere Sensitivität der Methode bei Verwendung größerer Kästchen angenommen (122) eine Behauptung, die nicht unwidersprochen ist (38). Die Lösung des Problems liegt wahrscheinlich darin dem Visus angepaßte Reizmusterstrukturen zu verwenden. So kann man bei Patienten mit normalen VEPs bei Verwendung großer Kästchen zur Stimulation mit immer kleineren Kästchen übergehen, um eine NNO nachzuweisen. Eine optimale Visuskorrektur wird dann aber nötig, da sonst nur Refraktionsfehler gemessen werden, die imstande sind, starke Latenzverzögerungen zu bewirken, wie Sokol gezeigt hat.

Eine weitere Schwierigkeit taucht auf, wenn on-off Stimulation verwendet werden soll. Die Form von on-off-VEPs zeigt eine starke Abhängigkeit von der zeitlichen Struktur des optischen Reizes. Bei kurzen on-Dauern und langen off-Dauern resultierten in dieser Arbeit die typischen Formen, wie sie von Jeffreys beschrieben sind. Bei längeren on-Dauern und kürzeren off Dauern (hier im Verhältnis 1 : 1) resultierten aber VEP-Formen wie bei Inversionsstimulation. Dies könnte durch Adaptationsvorgänge erklärt werden, die differentiell die einzelnen Potentialgipfel betreffen. Eine Untersuchung über die Veränderung der Kurvenform bei Variation der zeitlichen Reizstruktur sowie über die Eignung der jeweiligen on-off-Reize zur Untersuchung von Patienten wäre für eine Standardisierung vorteilhaft. In dieser Arbeit wurde z.B. gezeigt, daß on-off-VEPs noch

ableitbar waren - wobei dann allerdings große Kästchen zur Stimulation benutzt wurden - als mit Inversion keine mehr zu registrieren waren. Dieses differentielle Verhalten der on-off-VEPs könnte in einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber Nystagmus begründet sein. Aber auch dieser Vorteil kann verlorengehen, wenn on-off-VEPs mit längeren on-Dauern (um 200 ms) evoziert werden.

Eine Abhängigkeit der Latenz und der Kurvenform von der zeitlichen Struktur des Reizes zeigte sich auch bei Musterinversion. Obwohl generell sehr langsame Reizfrequenzen verwendet wurden (transiente VEPs) zeigten sich Latenzverzögerungen besser bei 2-3 Hz, weniger ausgeprägt bei 0,3-1 Hz, wobei dies nicht für alle Patienten gilt. Umgekehrt konnte aber auch in einigen Fällen ein VEP nur bei Verwendung sehr niedriger Reizfrequenzen (z.B. 0,5 Hz) abgeleitet werden, während bei der herkömmlichen Frequenz von 2 Hz keine zu beurteilenden Kurven resultierten. Jedoch handelt es sich bei den Ergebnissen hinsichtlich der zeitlichen Struktur der Musterreize nur um Einzelbeobachtungen, sodaß bezüglich der Variabilität der VEPs mit zeitlich unterschiedlich strukturierten Reizen unbedingt größere Untersuchungsreihen zur Verfügung stehen müssen, zumal es bisher wenig Arbeitsgruppen gibt, die auch on-off-Stimulation benutzen. Schwierigkeiten bezüglich Änderung der Kurvenform bei on-off-Stimulation können aber umgangen werden. **Bodla-Wollner** z.B. benutzte 8 Hz steady-state Stimulation unter Verwendung kontrastmodulierter Streifenmuster (on : off = 1 : 1). Bei Verwendung sehr feiner Streifenmuster zeigte sich bei Variation der optischen Reize dennoch ein Kurvenverhalten, welches die Charakteristika einer Reizverarbeitung über X-Ganglienzellen aufwies. Da diese Art der Stimulation technisch aufwendig ist, wurde sie bisher in der Klinik nicht verwendet. Daher wurde nach anderen Stimulationsverfahren gesucht, die mit einfacheren Methoden die Quote an pathologischen VEP-Befunden erhöhen.

Sehr gut klinisch anwendbar sind die von **Hennerici** erarbeiteten Methoden des Ausmaßes der Latenzzunahme von P100 bei Reduktion der Leuchtdichte und der fovealen Stimulation. Hierbei wird ein kleiner (z.B.  $1^{\circ} \times 1^{\circ}$  großer) Rechteckreiz in on-off-Präsentation dargeboten. Ein solcher Reiz entspricht quasi einer räumlich strukturierten Leuchtdichte- und -abnahme. Es wurde gezeigt, daß mit diesem Reiz eine Erhöhung der Sensitivität möglich ist.

Jedoch ist zu diesem Zweck auch noch eine andere Überlegung möglich. Wie zu Beginn schon erwähnt sind wahrscheinlich die dünneren zentralen Axone eher von der

Demyelinisierung betroffen als die dickeren peripher-retinalen. Eine normal rasche Impulsfortleitung über intakte parafoveale bis periphere Axone – mit Generierung eines normalen VEP – ist daher trotz bestehender Entmarkung denkbar, wenn durch die optische Reizung auch parafoveale Areale angeregt werden (bei Schachbrettmuster-Inversion bei einer Kästchengröße von ab 30' möglich). Daher sollte bei isolierter Anregung von mehr zentralen Retinateilen eine höhere Sensitivität erreicht werden. Eine Bedingung hierzu ist die Ausschaltung einer Impulsleitung durch parafoveale Axone mittels Restriktion des Stimulationsfeldes. Dieses Vorgehen war hier von einer Zunahme der Quote an pathologischen VEPs gefolgt. Weiterhin ist bei einer zusätzlichen Reduktion der Kästchengröße eine noch bessere Anregung fovealer Rezeptiver Felder zu erwarten. Eine solche Untersuchungsreihe (z.B.  $4^{\circ} \times 4^{\circ} / 20'$ ,  $3^{\circ} \times 3^{\circ} / 15'$ ,  $2^{\circ} \times 2^{\circ} / 10'$ ,  $1^{\circ} \times 1^{\circ} / 5'$ ) sollte – besonders bei der Gruppe MS II und III – zur Überprüfung der Sensitivität der Methode durchgeführt werden.

Weitere Möglichkeiten die Stimulation zu verbessern liegen theoretisch in der Verwendung von optischen Reizen mit mehr Informationsgehalt als hell-dunkel-Kontrast. So z.B. Formeigenschaften oder der Farbkontrast zur Stimulation ausgenutzt werden. Verfahren zur Stimulation mit reinem Farbkontrast – ohne Leuchtdichteunterschiede – stehen durch **Spekreijse** in Form der Spektralkompensationsmethode zur Verfügung (121). Die mutmaßlich höhere Sensitivität könnte durch die von der Schwarz-Weiß-Verarbeitung (mit Helligkeitskontrast) differente Verarbeitung von rein chromatischem Kontrast (34,76) bedingt sein, da ein zusätzliches Subsystem geprüft wird. Außerdem sollen die den Farbkontrast verarbeitenden retinalen Ganglienzellen dem tonischen Typ (X Zellen) angehören (53). Bisher wurden solche Methoden – vielleicht wegen der dafür nötigen speziellen Ausrüstung – klinisch nicht angewandt.

## 8. Zusammenfassung

Durch VEP-Ableitungen an 65 gesunden Probanden wurde eine Beurteilungsgrundlage für VEP-Untersuchungen von MS-Patienten geschaffen. Als einziges Beurteilungskriterium kann der Gipfel P100 und dessen interoculäre Latenzdifferenz benutzt werden, da nur diese beiden Parameter Normalverteilung aufweisen ( $\chi^2$ -Test).

Für männliche und weibliche Probanden sowie für die P100-Latenz vom rechten und linken Auge können die gleichen Normalwerte verwendet werden, da im t-Test keine signifikanten Unterschiede bestanden.

Jedoch sollte P100 nach Altersklassen getrennt beurteilt werden. Die beste Beschreibung der erhaltenen Latenzverteilung über alle Altersstufen im  $\chi^2$  Test erbrachte die Einteilung in vier Altersklassen.

Um unspezifische Latenzverzögerungen infolge Aufmerksamkeitsstörungen zu vermeiden, wurde eine 3-fache Standardabweichung benutzt.

Auf dieser Grundlage wurden 188 Patienten mit Verdacht auf MS zum Nachweis einer NNO mittels VEP-Ableitungen untersucht.

Bei herkömmlicher Ableitung -Verwendung eines großen Stimulationsfeldes- konnten dabei anderen Autoren vergleichbare Ergebnisse gefunden werden. Bei Restriktion des Feldes auf eine foveale ( $5^\circ \times 5^\circ$ ) Feldgröße konnte die Sensitivität erhöht werden. Dies wird mit der fehlenden Möglichkeit der Impulsfortleitung über nicht von der Demyelinisierung betroffene parafoveale Axone erklärt. Auf die Möglichkeit eine weitere Sensitivitätserhöhung durch weitere Restriktion des Stimulationsfeldes -unter zusätzlicher Reduktion der Kästchengröße- zu erreichen wird hingewiesen.

Ferner werden Einzelbeobachtungen mitgeteilt, die eventuell Bedeutung für die visuelle Stimulation bei Verdacht auf NNO haben. So zeigte sich die Latenzverzögerung von P100 manchmal deutlicher bei schnelleren Reizfrequenzen um 2-3 Hz; bei ausgefallener Reizantwort konnte oft mit langsameren Frequenzen, z.B. 0,5 Hz, noch ein VEP abgeleitet werden. Dasselbe Phänomen wurde mit on-off-Stimulation beobachtet. Typische on-off VEPs wurden am einfachsten mit kurzen on-Dauern (z.B. 40-100 ms) und langen off-Pausen (um 1 ms) abgeleitet. Diese Abhängigkeit der VEPs von der zeitlichen Zusammensetzung des optischen Reizes hat bisher weniger Beachtung gefunden.

## Literaturverzeichnis

1. ANDREW W., The Anatomy of Aging in Man and Animal, New York, Grune & Stratton Inc., 1977
2. ARDEN G.B., FAULKNER D.J., MAIR C. (1977), A versatile television pattern generator for visual evoked potentials, In: Desmedt J.E. (Ed.), Visual Evoked Potentials in Man: New Developments, Clarendon Press, Oxford, 1977, S. 90-109
3. ASHWORTH B. (1967), Chronic retrobulbar and chiasmal neuritis, *Br.J.Ophthalmol.* 51: 698-702
4. ASSELMAN P., CHADWICK D.W., MARSDEN C.D. (1975), Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis, *Brain* 98: 261-282
5. BERLINER M.L. (1935), Acute optic neuritis in demyelinating diseases of the nervous system, *Arch.Ophthalmol.* 13: 83-98
6. BODIS-WOLLNER I. (1972), Visual acuity and contrast sensitivity in patients with cerebral lesions, *Science* 178: 706-771
7. BODIS-WOLLNER I., HENDLEY C.D., KULIKOSKI J.J. (1972), Electrophysiological and psychophysical responses to modulation of contrast of a grating pattern, *Perception*, Vol. 1: S. 341-349
8. BODIS-WOLLNER I. (1974), On dissociated visual functions, *The Mount Sinai Journal of Medicine* 41: 38-45
9. BODIS-WOLLNER I. (1976), Vulnerability of spatial frequency channels in cerebral lesions, *Nature* 261: 309-311
10. BODIS-WOLLNER I., DIAMOND S.P. (1976), The measurement of spatial contrast sensitivity in cases of blurred vision associated with cerebral lesions, *Brain* 99: 695-710
11. BODIS-WOLLNER I., ATKIN A., RAAB E., MURRAY W. (1977), Visual association cortex and vision in man: pattern evoked occipital potentials in a blind boy, *Science* 198: 629-630

12. BODIS-WOLLNER I., HENDLEY C.D., ATKIN A. (1977), Evaluation by evoked potentials of dissociated visual functions in patients with cerebral lesions, In: Desmedt J.E. (Ed.), *Visual Evoked Potentials in Man: New Developments*, Oxford, Clarendon Press, 1977, S. 514-524
13. BODIS-WOLLNER I. (1979), Visual evoked potentials and the visuogram in multiple sclerosis, *Ann. Neurol.* 5: 40-47
14. BLUMHARDT L.D., HALLIDAY A.M. (1979), Hemisphere contributions to the composition of the pattern-evoked potential waveform, *Exp. Brain Res.* 36: 53-69
15. BLUMHARDT L.D., BARRETT G., HALLIDAY A.M. (1982), The pattern visual evoked potential in the clinical assessment of undiagnosed spinal cord disease, In: Courjon J., Mauguiere F., Revol M. (Eds.), *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982, S. 463-471
16. BOLDT H.A., HAERER A.F., TOURTELLOTTE W.W., HENDERSON J.W., DE JONG R.N., Retrochiasmal visual field defects from multiple sclerosis, *Arch. Neurol. (Chic.)* 8: 565-575
17. BOSTOCK H., SEARS T.A. (1980), The internodal axon membrane electrical excitability and continuous conduction in segmental demyelination, *J. Physiol.* 280: 273-301
18. BRODY H. (1973), Aging of the vertebrate brain, In: Rockstein M., Sussman M.L. (Eds.), *Development and Aging in the Nervous System*, New York, Academic Press Inc., 1973, S. 121-133
19. BROOKS E., CHIAPPA K.H. (1982), A comparison of clinical neuroophthalmological findings and pattern shift visual evoked potentials in multiple sclerosis, In: Courjon J., Mauguiere F., Revol M., *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982, S. 453-457
20. BUMGARTNER J., EPSTEIN C.M. (1982), Voluntary alteration of visual evoked potentials, *Ann. Neurol.* 12: 475-478
21. BURDE R.M. (1976), Retrobulbar optic neuritis, In: Burde R.M., Glaser J.S., Hollenhorst R.W., Jampolsky A., Schatz N.J., Udrarhelye G.B., van Dyck H.J.L. (Eds.), *Symposium on Neuro-Ophthalmology*, Mosby, St. Louis, 1976, S. 48-58

22. CANT B.R., HUME A.L., SHAW N.A. (1978), Effects of luminance on the pattern visual evoked potential in multiple sclerosis, *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 45: 496-504
23. CARROLL W.M., KRISS A., BARAITSER M., BARRETT G., HALLIDAY A.M. (1980), The incidence and nature of visual pathway involvement in Friedreich's ataxia, *Brain* 103: 413-434
24. CELESIA G.G., RICHARD F.D. (1977), Effects of aging in visual evoked responses, *Arch. Neurol.* 43: 403-407
25. CELESIA G.G. (1978), Visual evoked potentials in neurological disorders, *Am. J. EEG Technol.* 18: 47-59
26. CELESIA G.G., ARCHER C.R., KUROIWA Y., GOLDFADER P.R. (1980), Visual functions of the extrageniculo-calcarine system in man. Relationship to cortical blindness, *Arch. Neurol. (Chic.)* 37: 704-706
27. CHIAPPA K.H., YANNAKIS C. (1982), Voluntary alteration of evoked potentials?, *Ann. Neurol.* 12: 496-497
28. CLIFFORD-JONES R.E., CLARKE G.P., MAYLES P. (1979), Crossed acoustic response combined with visual and somatosensory evoked responses in the diagnosis of multiple sclerosis, *J.Neurol.Neurosurg.Psych.* 42: 749-752
29. CORSO J.F. (1971), Sensory processes and age effects in normal adults, *J. Gerontol.* 26: 90-105
30. CREEL D., SPEKREIJSE H., REITS D. (1981), Evoked potentials in albinos: Efficacy of pattern stimuli in detecting misrouted optic fibers, *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 52: 595-603
31. CREUTZFELD O.D., KUHN T. (1973), Electrophysiology and topographical distribution of visual evoked potentials in animals, In: Jung R. (Ed.), *Central Processing of Visual Information (Handbook of Sensory Physiology, Vol. VII/3)*, Springer, Berlin, 1973, S. 596-637
32. DAWSON G.D. (1951), A summation technique for detecting small signals in a large irregular background, *J. Physiol.* 115: 2P.
33. DEREFIELD G., LENNERSTAND G., LUNDH B. (1979), Age variation in normal

- human contrast sensitivity, *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 57: 679-690
34. DE VALOIS R.L. (1965), Analysis and coding of colour vision in the primate visual system, *Cold Spr.Harb.Symp.Quant.Biol.* 30: 567-579
  35. DESMEDT J.E. (Ed.), Visual evoked potentials in man: new developments, Clarendon Press, Oxford, 1977
  36. DOLMAN C.L., McCORMICK A.O., DRANCE S.M. (1980), Aging of the optic nerve, *Arch. Ophthalmol.* 98: 2053-2058
  37. DONCHIN E., CALLAWAY E., COOPER R., DESMEDT J.E., GOFF W.R., HILL-YARD S.A., SUTTON S. (1977), Publication Criteria for Studies of Evoked Potentials (EP) in Man, In: Desmedt J.E. (Ed.), Attention, Voluntary Contraction and Event-Related Cerebral Potentials. *Progr. Clin. Neurophysiol. Vol. 1*, Karger, Basel, 1977, S. 1-11
  38. DUWAER A.L., SPEKREIJSE H. (1978), Latency of luminance and contrast evoked potentials in multiple sclerosis patients, *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 45: 244-258
  39. ELLENBERGER C., ZIEGLER S.B. (1977), Visual evoked potential and quantitative perimetry in multiple sclerosis, *Ann.Neurol.* 1: 561-564
  40. ENROTH-CUGELL C., ROBSON J. (1966), The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat, *J. Physiol. (Lond.)* 187: 517-552
  41. ESTEVEZ O., SPEKREIJSE H. (1974), Relationship between pattern appearance-disappearance and pattern reversal response, *Exp. Brain Res.* 19: 233-238
  42. FAUST U., HEINTEL H., HOEK R. (1978), Altersabhängigkeit der P2-Latenzen schachbrettmusterevozierter Potentiale, *Z. EEG-EMG* 9: 219-221
  43. FEINSOD M., HOYT W.F. (1975), Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.* 38: 1109-1114
  44. FRISSEN L., HOYT W.F.(1974), Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis, *Arch. Ophthalmol.* 92: 91-97
  45. FUKUDA Y., STONE J. (1974), Retinal distribution and central projections of Y-, X-, and W- cells of the cat's retina, *J.Neurophysiol.* 37: 749-772
  46. GALVIN R.J., REGAN D., HERON J.R. (1976), Impaired temporal resolution of

vision after acute retrobulbar neuritis, *Brain* 99: 255-268

47. GARCIA-AUSST E., BOGACZ J., VANZULLI A. (1963), Effect of attention and in attention upon visual evoked response, *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 17: 136-143
48. GARTNER S. (1953), Optic atrophy in multiple sclerosis, *Arch. Ophthalmol. (N.Y.)* 50: 718-726
49. GARTNER S., HENKIND P. (1980), Aging changes of the macula: outer layer, *Invest.Ophthalm.Vision Sci.* 1980 Suppl.: 250
50. GLASER J.S. (ED.), *Neuro-Ophthalmology*, Harper & Row, Maryland, 1978
51. GOFF W.R. (1974), Human average evoked potentials: procedure for stimulating and recording . In: Thompson R.F., Patterson M.M., (Eds.), *Methods in Physiological Psychology, Part B, Electroencephalography and Human Brain Potentials*, Academic Press, New York 1974
52. GOURAS P., LINK K. (1966), Rod and cone interaction in dark adapted monkey ganglion cells, *J. Physiol.* 184: 499-510
53. GOURAS P. (1968), Identification of cone mechanism in monkey ganglion cells, *J. Physiol.* 199: 533-547
54. GUTH S.L., DONLEY N.J., MARROCCO R.T. (1969), On luminance additivity and related topics, *Vis.Res.* 9: 537-557
55. HAIMOVIC I.C., PEDLEY T.A. (1982), Hemi field pattern reversal visual evoked potentials . I. Normal subjects, *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 54: 111-120
56. HALLIDAY A.M., MICHAEL W.F. (1970), Changes in pattern evoked responses in man associated with the vertical and horizontal meridians of the visual field, *J.Physiol. (Lond.)* 208: 499-513
57. HALLIDAY A.M., McDONALD W.I., MUSHIN J. (1972), Delayed visual evoked response in optic neuritis, *The Lancet* I 1972: 982-985
58. HALLIDAY A.M., McDONALD W.I., MUSHIN J. (1973), Delayed pattern evoked response in optic neuritis in relation to visual acuity, *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* 93: 315-324
59. HALLIDAY A.M., McDONALD W.I., MUSHIN J. (1973), Visual evoked response

- in the diagnosis of multiple sclerosis, *Br. Medical Journal* 4: 661-664
60. HALLIDAY A.M., HALLIDAY E., KRISS A., McDONALD W.I., MUSHIN J., The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathways, *Brain* 99: 357-374
  61. HALLIDAY A.M. (1976), Visually evoked responses in optic nerve disease, *Trans.Ophthalm.Soc.U.K.* 96: 372-376
  62. HALLIDAY A.M., HOLDER G.E. (1979), Discussion, In: Callaway E., Lehman D. (Eds.), *Human Evoked Potentials: Applications and Problems*, London, Plenum Press, 1979 S. 292-298
  63. HALLIDAY A.M., BARRETT G., CARROLL W.M., KRISS A. (1982) Problems in defining the normal limits of the visual evoked potential, In: Courjon J., Mauguiere F., Revol M. (Eds.), *Clinical Application of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982, S. 1-9
  64. HALLIDAY A.M. (ED.), *Evoked Potentials in Clinical Testing*, Churchill-Livingstone, Edinburgh, Raven Press, New York, 1982
  65. HAWKES C.H., STOW B. (1981), Pupil size and the pattern visual evoked response, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.* 44: 90-91
  66. HEINTEL H., FAUST U., FAUST C. (1979), Altersabhängigkeit der P2-Amplituden schachbrettmusterevozierter Potentiale, *Z. EEG-EMG* 10: 194-198
  67. HENNERICI M., WENZEL D., FREUND H.-J. (1977), The comparison of small-size rectangle and checkerboard stimulation for the evaluation of delayed visual evoked responses in patients suspected of multiple sclerosis, *Brain* 100: 119-136
  68. HENNERICI M., WIST E.R. (1982), A modification of the visual evoked response method involving small luminance decrements for the diagnosis of demyelinating diseases, In: Courjon J., Mauguiere F., Revol M. (Eds.), *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982, S. 433-441
  69. HIMWICH W.A. (1973), Neurochemical patterns in the developing and aging brain, In: Rockstein M., Sussman M.L. (Eds.), *Development and Aging in the Nervous System*, New York, Academic Press, 1973, S. 151-169
  70. HUBEL D.H., WIESEL T.N. (1959), Receptive field of single neurones in the cat's

striate cortex, *J. Physiol. (Lond.)* 148: 574-591

71. HUBEL D.H., WIESEL T.N. (1968), Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex, *J. Physiol.* 195: 215-243
72. HUBEL D.H., WIESEL T.N. (1974), Uniformity of monkey striate cortex: a parallel relationship between field-size, scatter, and magnification factor, *J. Comp. Neur.* 158: 295-306
73. IKEDA H., WRIGHT M.J. (1974), Evidence for 'sustained' and 'transient' neurones in the cat's visual cortex, *Vis. Res.* 14: 133-138
74. IKEDA H., WRIGHT M.J. (1976), Receptive field organization of 'sustained' and 'transient' retinal ganglion cells which subserve different functional roles, *J. Physiol. (Lond.)* 227: 769-800
75. JEFFREYS D. (1977), The physiological significance of pattern visual evoked potentials, In: Desmedt J.E. (Ed.), *Visual Evoked Potentials in Man: New Developments*, Clarendon Press, Oxford, 1977 S. 134-167
76. JUNG R. (1973), Visual perception and psychophysiology, In *Handbook of Sensory Physiology VII/3, Part A (Central Processing of Visual Information)*, Springer, Berlin, 1973, S. 1-152
77. KRUMHOLZ A., WEISS H.A., GOLDSTEIN P.J., HARRIS K.C. (1981) Evoked responses in vitamin B 12 deficiency, *Ann. Neurol.* 9: 407-409
78. KULIKOWSKI J.J. (1977), Separation of occipital potentials related to the detection of pattern and movement, In: Desmedt J.E. (Ed.), *Visual Evoked Potentials in Man: New Developments*, Clarendon Press, Oxford, 1977, S. 184-196
79. KULIKOWSKI J.J. (1978), Pattern and movement detection in man and rabbit: separation and comparison of occipital potentials, *Vis. Res.* 18: 183-189
80. LEHMANN D., MIR Z. (1976), Methodik und Auswertung visuell evozierter Potentiale bei Verdacht auf Multiple Sklerose, *J. Neurol.* 213: 97-103
81. LESEVRE N., JOSEPH J.P. (1979), Modifications of the pattern-evoked potentials (PEP) in relation to the stimulated part of the visual field, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 47: 183-203
82. LOWITZSCH K. (1982), Visuell evozierte Potentiale (VEP) bei der multiplen

83. LOWITZSCH K., MAURER K., HOPF H.-C. (HRS.G.), *Evozierte Potentiale in der klinischen Diagnostik*, Thieme, Stuttgart, 1983
84. LUDLAM W.M., MYERS R.R. (1972), The use of visual evoked response in objective refraction, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 34: 154-170
85. LUDWIN S.K., JOHNSON E.S. (1981), Evidence for a dying-back gliopathy in demyelinating disease, *Ann. Neurol.* 2: 301-305
86. MAFFEI L. (1978), Spatial frequency channels: neural mechanisms, In: *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VIII (Perception), Eds.: Held R., Leibowitz H.W., Teuber H.-L., Springer-Verlag, Berlin, 1978
87. MARSHALL D. (1950), Ocular manifestations of multiple sclerosis and relationship to retrobulbar neuritis, *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* 48: 487-525
88. MASTAGLIA F.L., BLACK J.L., CALA L.A., COLLINS D.W.K. (1980) The contribution of visual and somatosensory evoked potentials and quantitative electro-oculography in the diagnosis of multiple sclerosis, In: Barber C., (Ed.), *Evoked Potentials*, MTP Press, Lancaster S. 559-565
89. MATTHEWS W.B., SMALL M. (1983), Prolonged follow up of abnormal visual evoked potentials in multiple sclerosis: evidence for delayed recovery, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 46: 639-642
90. MCALPINE D., LUMSDEN C.E., ACHESON E.D. (1972), *Multiple Sclerosis: A Reappraisal*, Edinburgh, Livingstone, 1972
91. McDONALD W.I. (1974), Pathophysiology in multiple sclerosis, *Brain* 97: 179-196
92. McDONALD W.I. (1977), Pathophysiology of conduction in central nerve fibers, In: Desmedt J.E. (Ed.), *Visual Evoked Potentials in Man: New Developments*, Oxford, Clarendon Press, 1977, S. 427-437
93. McDONALD W.I. (1978), Pathophysiology of nerve and tract conduction, In: *Contemp. Clin. Neurophys.*, Eds.: Cobb W.A., van Dijn H., Elsevier, Amsterdam, 1978, S.385-392
94. MEIENBERG O., KUTAK L., SMOLENSKI C., LUDIN P.-H. (1979) Pattern re-

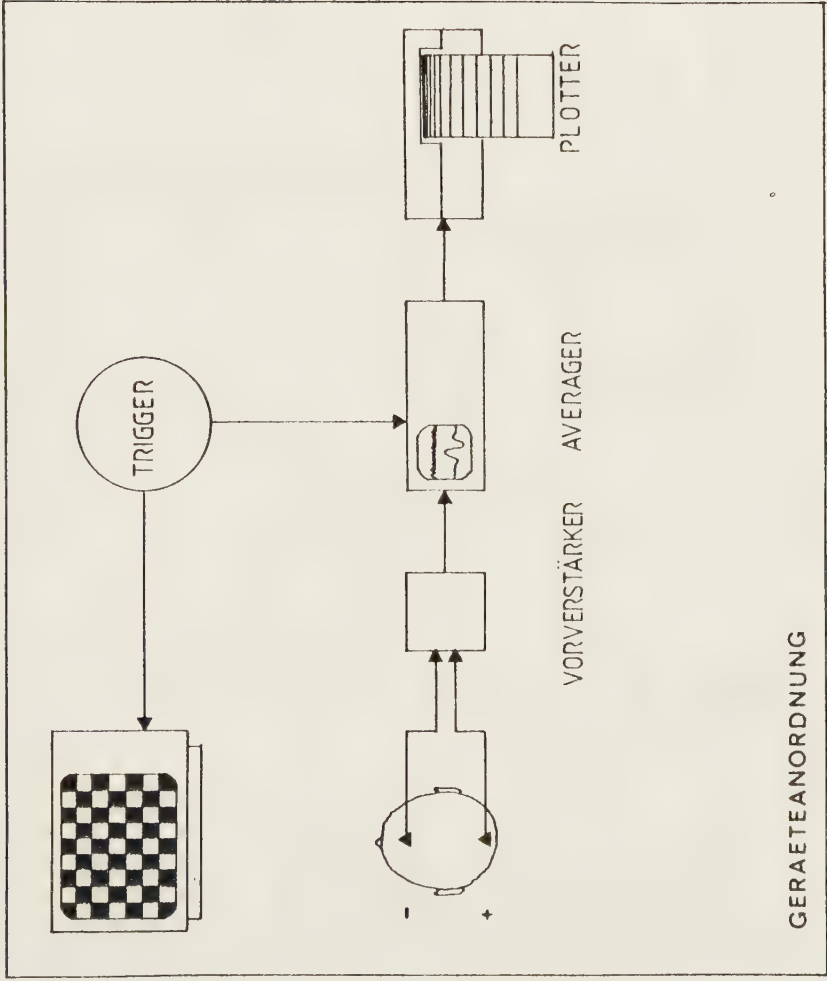
- versal evoked cortical responses in normals, *J. Neurol.* 222: 81-93
95. MILNER B., REGAN D., HERON J.R. (1974), Differential diagnosis of multiple sclerosis by visual evoked potential recording, *Brain* 97: 755-772
  96. OEPEN G., BRAUNER C., DÖRR M., THODEN U. (1982), Visual evoked potentials by central foveal checkerboard reversal stimulation in multiple sclerosis, In: Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology, Corjon J., Mauguiere F., Revol M. (Eds.), Raven Press, New York, 1982, S. 417-428
  97. ORDY J.M., BRIZZEE K.R. (1979), Functional and structural age differences in the visual system of man and non-human primate models, In: Ordy J.M., Brizzee K.R. (Eds.), Sensory Systems and Communication in the Elderly, Aging Vol. 10, Raven Press, New York, 1979, S.13-50
  98. PARKER D.M., SALZEN E.A. (1977), Latency changes in the human visual evoked response to sinusoidal gratings, *Vis. Res.* 17: 1201-1204
  99. PERKIN G.D., ROSE F. C. (EDS.), Optic Neuritis and its Differential Diagnosis, Oxford University Press, Oxford, 1979
  100. PETRUCH F., DIENER H.C., STÖHR M. (1980), Diagnostische Verlässlichkeit der Tibialis- SEP im Vergleich zum VEP bei der multiplen Sklerose, *ZEEG EMG*: 11: 232
  101. POTTS A.M., HODGES D., SHELMAN C.B., FRITZ K.J., LEVY N.S., MAGNALL Y. (1972), Morphology of primate optic nerve, *Invest. Ophthalmol.* 11: 980-1016 (1. Method of total fibre count: 980-988 ; 2. total fibre size distribution and fibre density distribution: 989-1003 ; 3. fibre characteristics of the foveal outflow: 1004-1016)
  102. PRATT H., BLEICH N., BERLINER E. (1982), Short latency visual evoked potentials in man, *Electroenceph.Clin.Neuropsychiol.* 54: 55-62
  103. RASMINSKY M., SEARS T.A. (1972), Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibers, *J.Physiol.(Lond.)* 227: 323-350
  104. RATCLIFF G., ROSS J.E. (1981), Visual perception and perceptual disorder, *Br. Med. Bull.* 37: 181-186
  105. REGAN D., MILNER B.A., HERON J.R. (1976), Delayed visual perception and

- delayed visual evoked potentials in the spinal form of multiple sclerosis and in retrobulbar neuritis, *Brain* 99: 43-66
106. REGAN D., SILVER R., MURRAY T.J. (1977), Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis hidden visual loss, *Brain* 100: 563-597
  107. RENTSCHLER I., SPINELLI D. (1978), Accuracy of visual evoked potential refractometry using bar gratings, *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* 56: 67-74
  108. RIEMSLAG F.C.C., SPEKREIJSE H., VAN WALBEEK H. (1982), Pattern evoked potential diagnosis of multiple sclerosis: a comparison of various contrast stimuli, In: Courjon J., Mauguier F., Revol M. (Eds.), *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*, Raven Press, New York, 1982, S. 417-426
  109. SAMORAJSHI (1977), Central neurotransmitter substances and aging: a review, *J. Amer. Geriatr. Soc.* 25: 337-348
  110. SCHAUF C.L., DAVIS F.A. (1974), Impulse conduction in multiple sclerosis: a theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 37: 152-161
  111. SCHRADER A. (1974), Multiple Sklerose, In: *Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder*, Hrsg.: Bodechtel G., Thieme, Stuttgart, 1974
  112. SHAHROKHI F., CHIAPPA K.H., YOUNG R.R. (1978), Pattern shift visual evoked responses, *Arch. Neurol.* 35: 65-71
  113. SHAW N.A., CANT B.R. (1980), Age dependent changes in the latency of the pattern visual evoked potential, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 48: 237-241
  114. SHEARER D.E., DUSTMAN R.E. (1980), The pattern reversal evoked potential: the need for laboratory norms. *Am. J. EEG Technol.* 20: 185-200
  115. SHERMAN J. (1979), Visual evoked potential (VEP): basic concepts and clinical applications, *J. Am. Opt. Ass.* 50: 19-30
  116. SNYDER E.W., DUSTMAN R.E., SHEARER D.E. (1981), Pattern reversal evoked potential amplitudes: life span changes, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 52: 429-434
  117. SOKOL S. (1976), Visually evoked potentials: theory, techniques and clinical applications, *Surv. Ophthalmol.* 21: 17-44

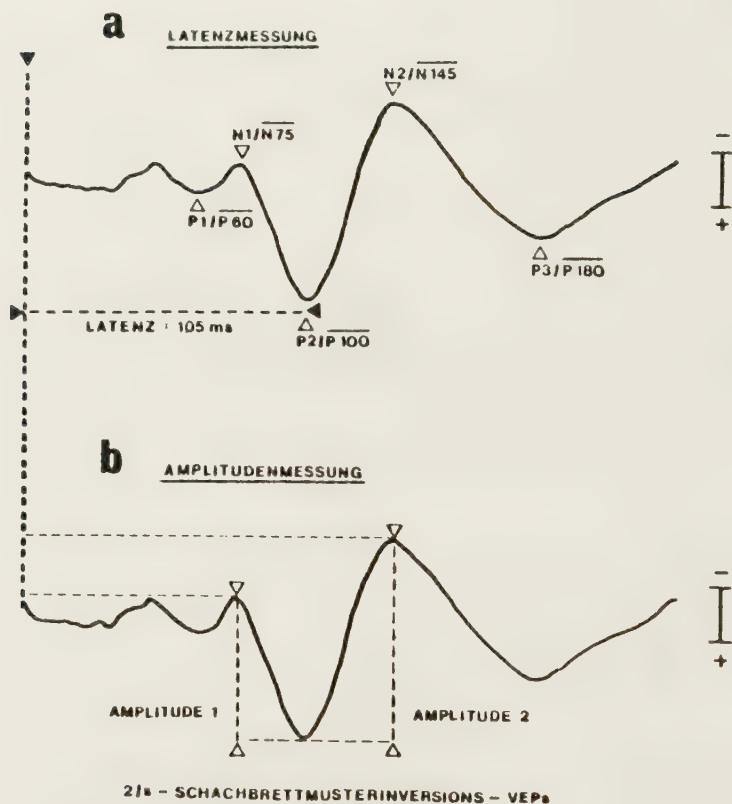
118. SOKOL S., MOSKOWITZ A., TOWLE V.L. (1981), Age relate changes in the latency of the visual evoked potential: influence of check size, *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 51: 559-562
119. SOKOL S., MOSKOWITZ A. (1981), Effect of retinal blur on the peak latency of the pattern evoked potential, *Vis.Res.* 21: 1279-1286
120. SPEKREIJSE H. VAN DER TWEEL L.H., ZUIDEMA T. (1973), Contrast evoked responses in man, *Vis. Res.* 13: 1577-1601
121. SPEKREIJSE H., ESTEVEZ O., REITS D. (1977), Visual evoked potentials and the physiological analysis of visual processes in man, In: Desmedt J.E. (Ed.), *Visual Evoked Potentials in Man: New Developments*, Oxford, Clarendon Press, 1977, S. 16-89
122. STÖHR M., DICHGANS J., DIENER H.-C., BÜTTNER U.W. (HRSG.) *Evozierte Potentiale*, Springer, Berlin, 1982
123. STOCKARD J.J., HUGHES J.F., SHARBROUGH F.W. (1979), Visually evoked potentials to electronic pattern reversal: latency changes with gender, age and technological factors, *Am. J. EEG Technol.* 19: 171-204
124. STONE J., FREEMAN R.B. JR. (1971), Conduction velocity groups in the cat's optic nerve classified according to their retinal origin, *Exp. Brain Res.* 13: 489-497
125. STONE J., HOLLÄNDER H. (1971), Optic nerve axon diameter measured in the cat retina: some functional considerations, *Exp. Brain Res.* 13: 498-503
126. STONE J., HOFFMANN K.-P. (1972), Very slow conducting ganglion cells in the cat's retina: a major, new functional type ?, *Brain Res.* 43: 610-616
127. STREHLER B.L. (1978), Aging and the human brain, In: Terry R.D., Gershon S. (Eds.), *Neurobiology of Aging*, Raven Press, New York, 1978, S. 1-22
128. TACKMANN W., STRENGE H., BARTH R., SOJKA-RAYTSCHIEFF A. (1979), Diagnostic validity for different components of pattern shift visual evoked potential in multiple sclerosis, *Eur. Neurol.* 18: 243-248
129. THOMPSON R.F., PATTERSON M.M. (EDS.), *Methods in Physiological Psychology, Part B, Electroencephalography and Human Brain Potentials*, Academic

Press, New York, 1974

130. VARBEC F. (1965), Senile changes in the ganglion cells of the human retina, *Br. J. Ophthalmol.* 49: 561-572
131. WAGNER M.J., EMMERS R. (1958), Spinal synaptic delay in young and aged rats, *Amer. J. Physiol.* 194: 403-405
132. WALSH F.B., HOYT W.F. (EDS.), Clinical Neuro- Ophthalmology, 3rd Edition, William & Wilkins, Baltimore, 1969
133. WAXMAN S.G. (1981), Clinicopathological correlation in multiple sclerosis and related diseases, In: Waxman S.G. Ritchie J.M. (Eds.), Demyelinating Disease, Basic and Clinical Electrophysiology, Raven Press, New York, 1981, S. 169-182
134. WEALE R.A. (1975), Senile changes in visual acuity, *Trans.Ophthal.Soc.U.K.* 95: 36-38
135. WISNIEWSKI H.M., TERRY R.D. (1976), Neuropathology of aging brain, In: Terry R.D., Gershon S. (Eds.), Neurobiology of Aging, New York, Raven Press, 1976, S. 256-280
136. ZEKI S.M. (1978), The cortical projections of foveal striate cortex in the rhesus monkey, *J. Physiol. (Lond.)* 277: 227-244
137. ZIHL J. (1981), Untersuchungen von Sehfunktionen bei Patienten mit einer Schädigung des zentralen visuellen Systems unter besonderer Berücksichtigung der Restitution dieser Funktionen, Habilitationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München, 1981



GERÄTEANORDNUNG



METHODE DER LATENZMESSUNG (a) UND AMPLITUDEN-  
MESSUNG (b)



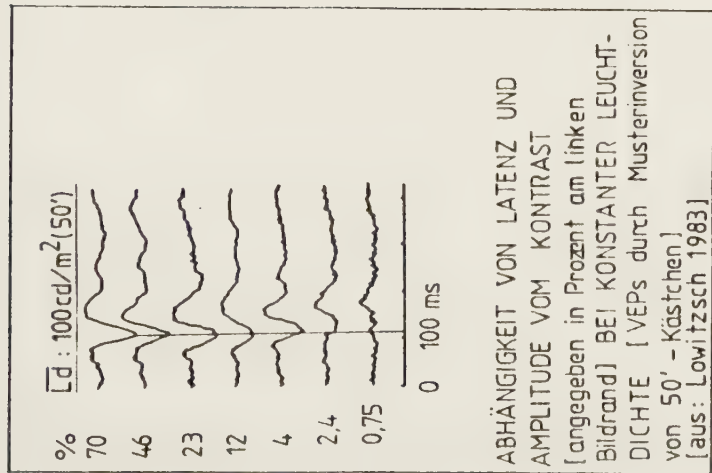


ABB. 4

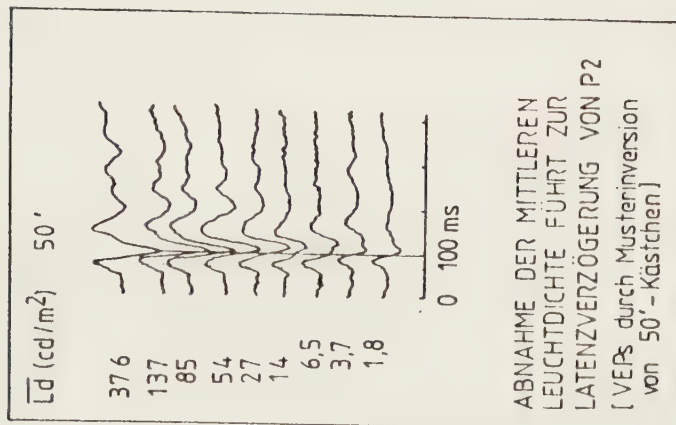
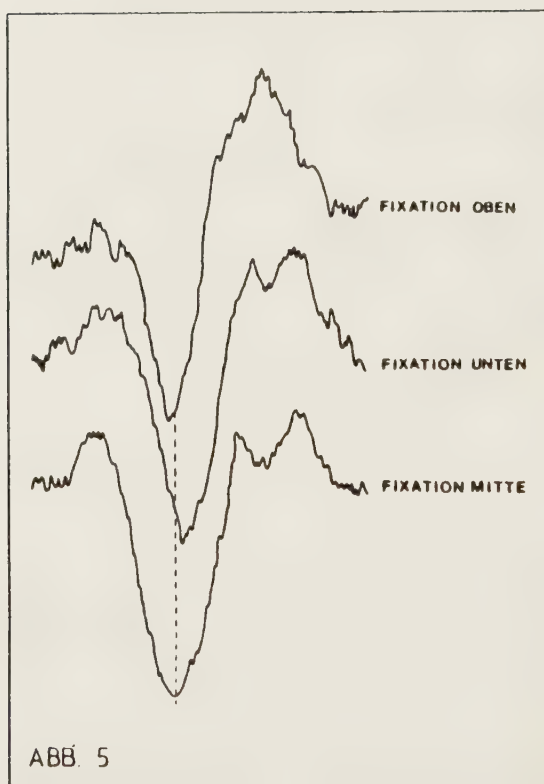
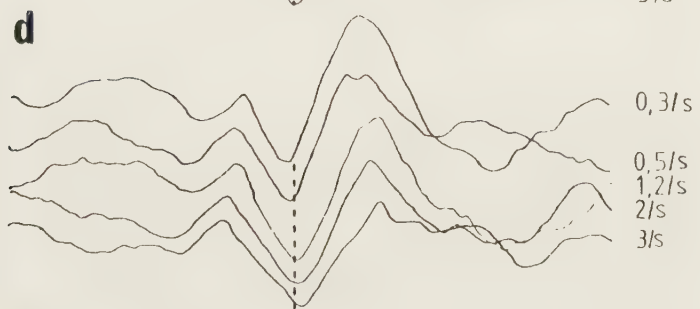
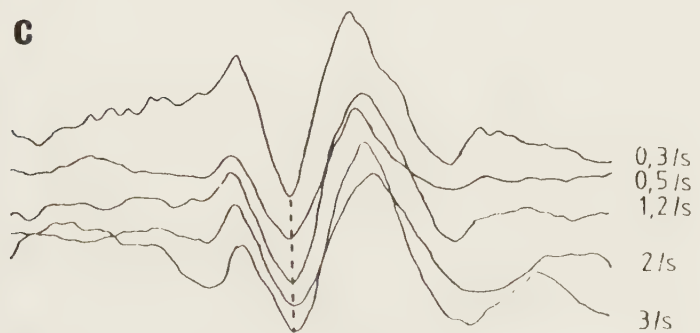
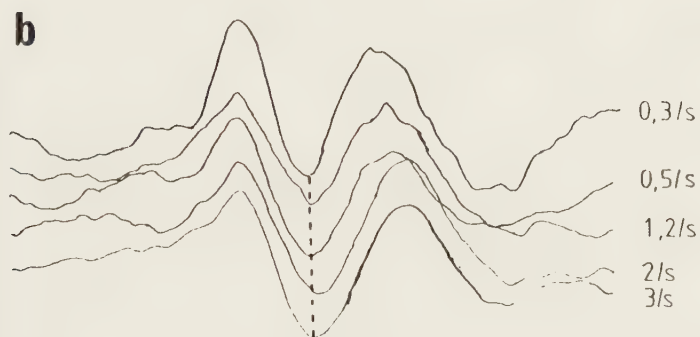


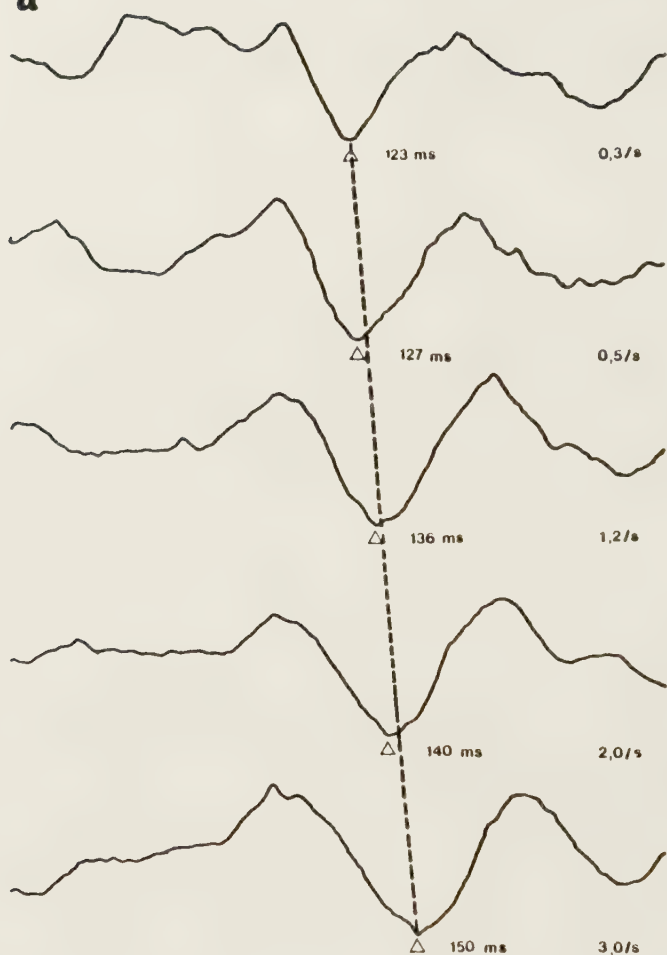
ABB. 3 [ aus: Lowitzsch 1983]





**ABB 6**

(a) – (d): DARSTELLUNG VON INVERSIONS-VEP NACH MONOCULÄRER STIMULATION DES RECHTEN AUGES BEI VERSCHIEDENEN REIZFREQUENZEN. MAN ERKENNT DIE STABILITÄT DER P2-LATENZ UND DER KURVENFORM.

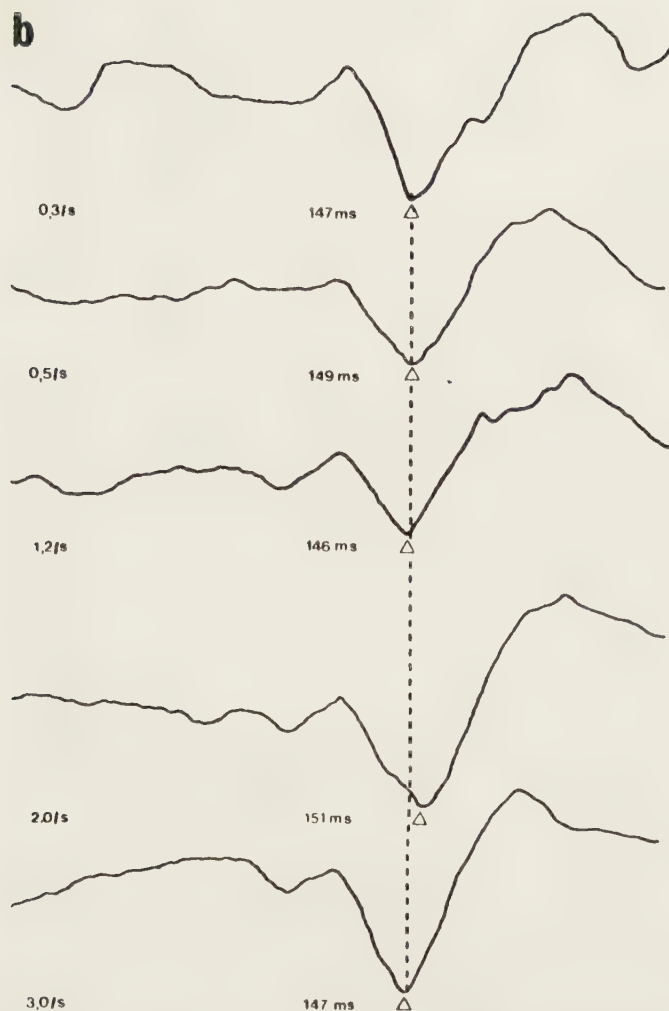
**a**

LATENZZUNAHME VON P2 IN ABHÄNGIGKEIT VON  
DER REIZFREQUENZ (SCHACHBRETTMUSTERINVERSION,  
VOLLFELD, 30'-KÄSTCHEN)

VEPs VOM LINKEN AUGE (RECHTES AUGE: P2 120 ms,  
KONSTANT BEI ALLEN FREQUENZEN)

PAT.: O.W., weibl., 46 J.

V.a. MS

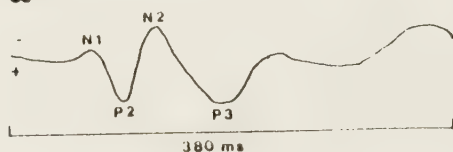
**b**

STABILITÄT DER LATENZ VON P2 TROTZ VARIIERENDER REIZFREQUENZ (SCHACHBRETTMUSTERINVERSION, 30'-KÄSTCHEN). VEPs VOM LINKEN AUGE (RECHTES AUGE: P2 118 ms, KONSTANT BEI ALLEN FREQUENZEN).

PAT.: M.R., weibl., 43 J.,  
V.a. MS

ABB. 7b

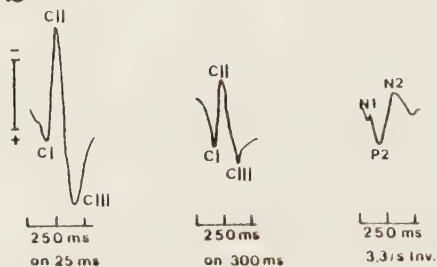
**a**



ON-OFF-VEP, 750 MS ON/750 MS OFF  
(1 1)

FORM ENTSPRICHT DER DES INVERSIONS-VEPS  
(AUS LESEVRE, 1979)

**b**



**ABB 8**

ÄNDERUNG DER KURVENFORM BEI VER-  
SCHIEDENEN STIMULATIONSFORMEN  
(AUS JEFFREYS, 1977)

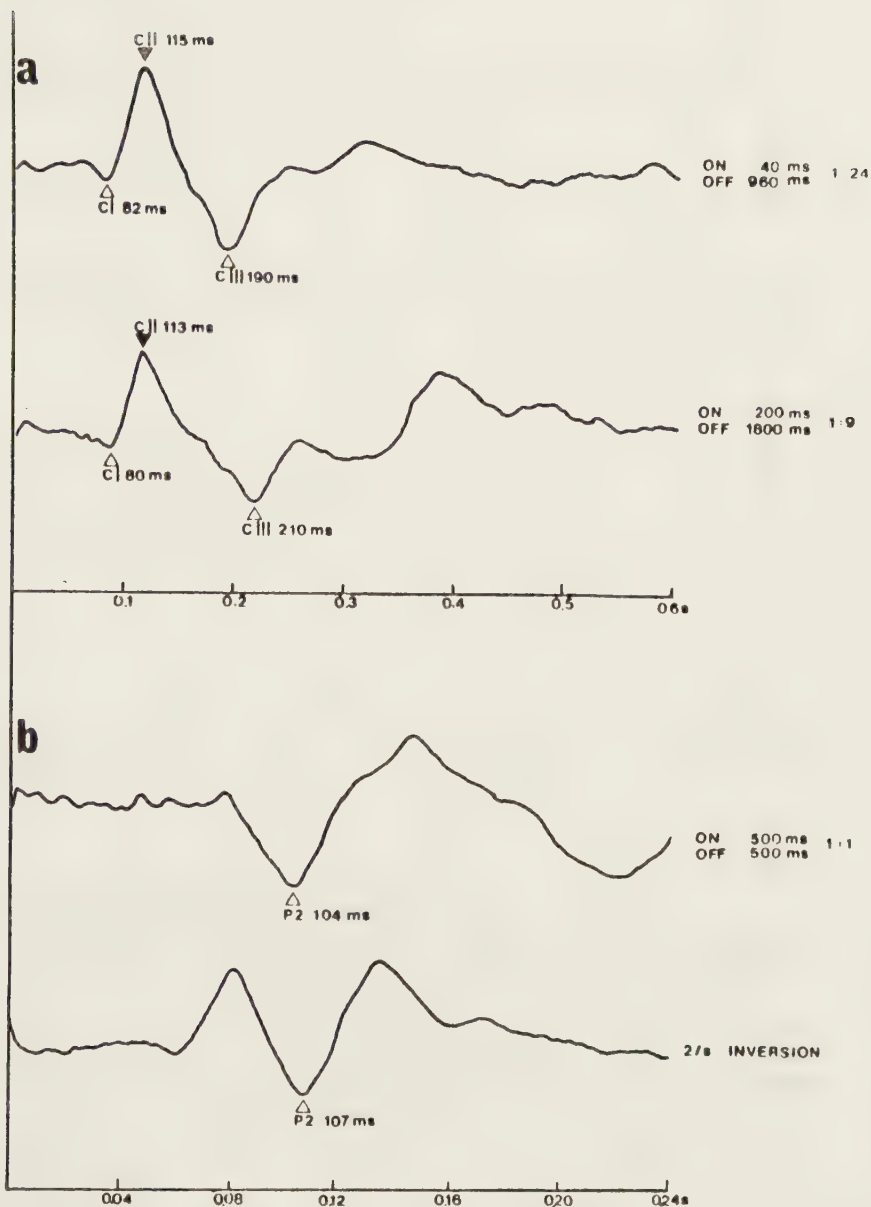


ABB 9

**a** TYPISCHE KURVENFORM EINES ON/OFF-VEP MIT KÜRZER ON-DAUER IM VERHÄLTNISS ZUR OFF-DAUER

**b** ÄNDERUNG DER KURVENFORM BEI GLEICHLANGER ON UND OFF-DAUER. DIESES ON- OFF-VEP GLEICHT DEM INVERSIONS-VEP MIT MUSTERWECHSEL ALLE 500 ms

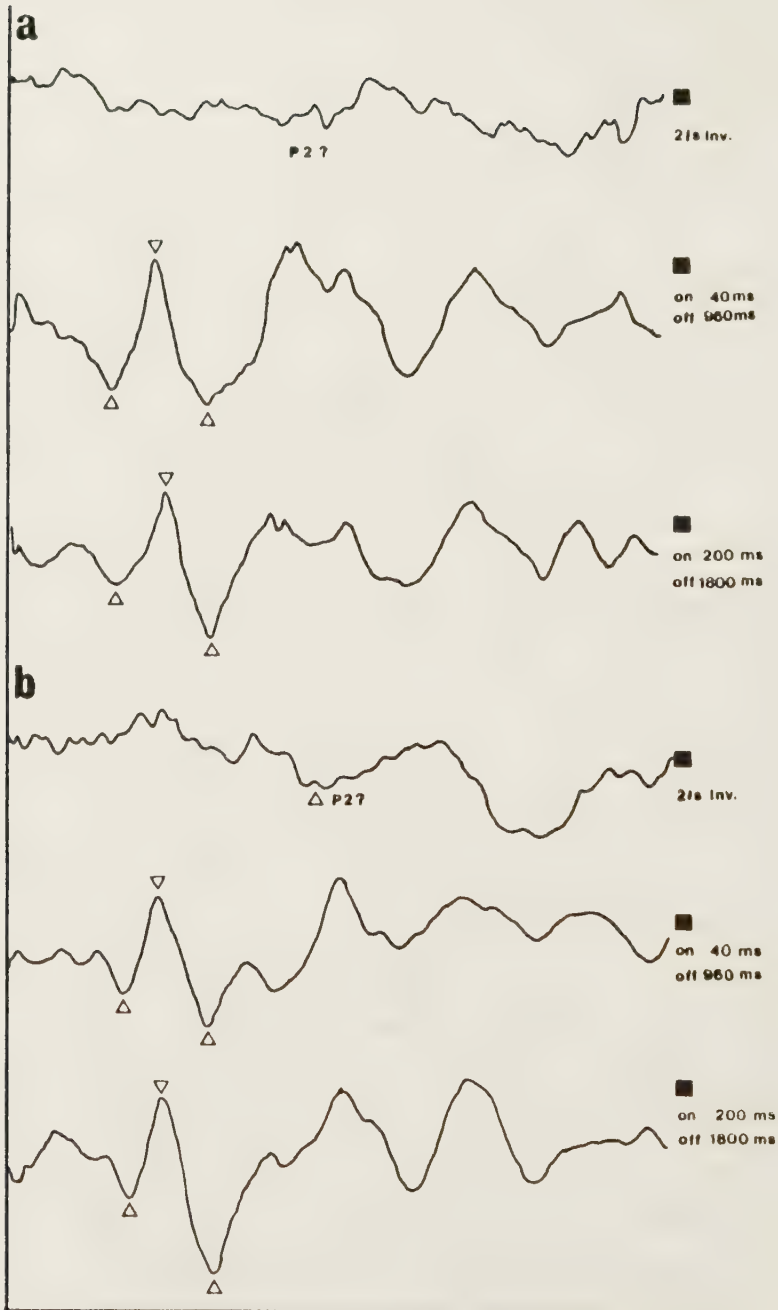
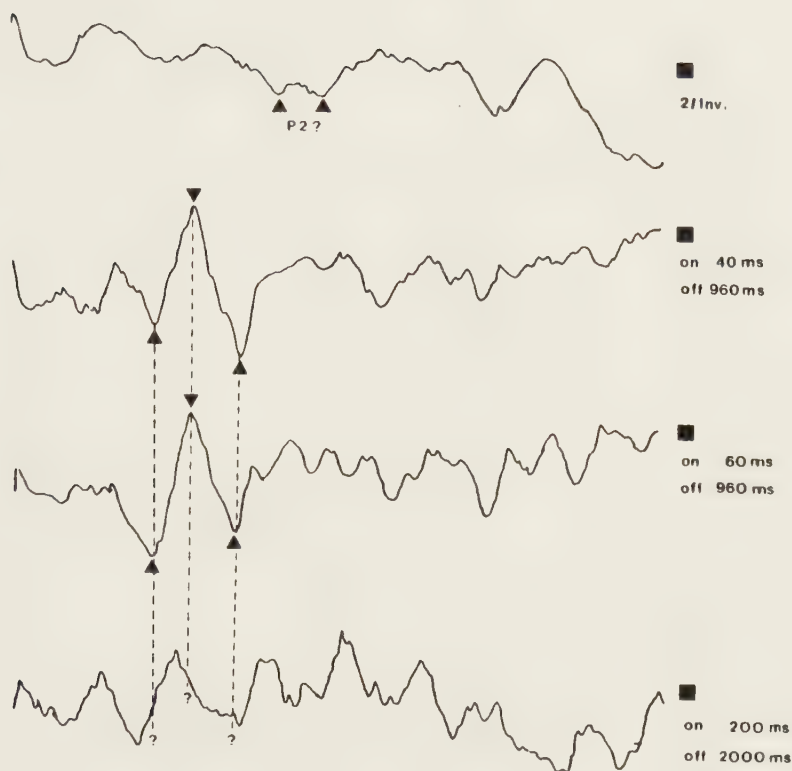


ABB 10

PATIENT: T.M., weibl., 46 J., MS III

(a) rechtes Auge, (b) linkes Auge

OBERE ZEILE VON (a) UND (b): INVERSIONS-VEP NICHT ERKENNBAR  
 MITTLERE UND UNTERE ZEILE VON (a) UND (b): ON/OFF-VEP  
 BEI VERSCHIEDENEN STIMMLATIONSZEITEN GUT ERKENNBAR.



PATIENT: J.R., männl., 46 J., MS III

VEPs NACH STIMULATION DES RECHTEN AUGES

OBERE ZEILE: VEPs NACH MUSTERINVERSION NICHT ERKENNBAR.

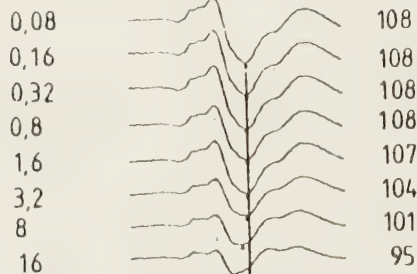
2./3. ZEILE: GUT ERKENNBARE, KONSISTENTE ON/OFF-VEPs  
BEI KURZER ON-DAUER.

LETZTE ZEILE: NICHT MEHR BEURTEILBARES ON/OFF-VEP BEI  
EINER ON-DAUER VON 200 ms. (GLEICHER EFFEKT  
BEI STIMULATION DES LINKEN AUGES)

ABB 11

untere  
Grenzfrequenz  
[ Hz ]

P 2 - LATENZ  
[ ms ]



0 100ms

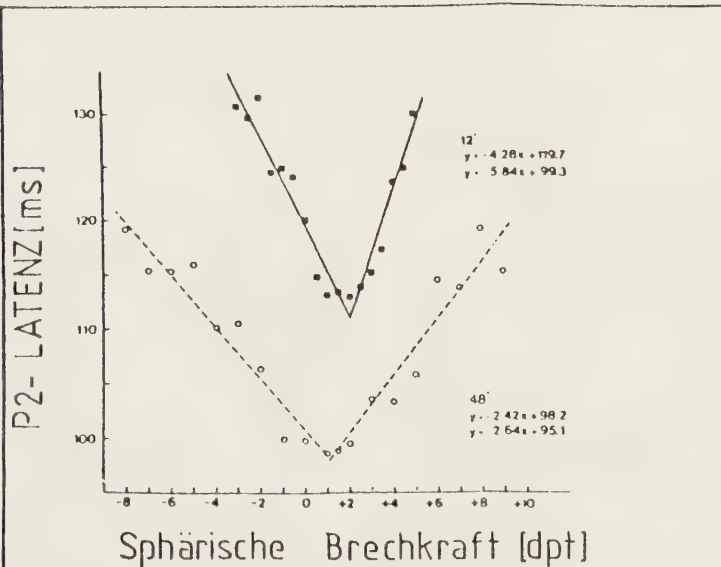
obere  
Grenzfrequenz  
[ Hz ]

P 2 - LATENZ  
[ ms ]



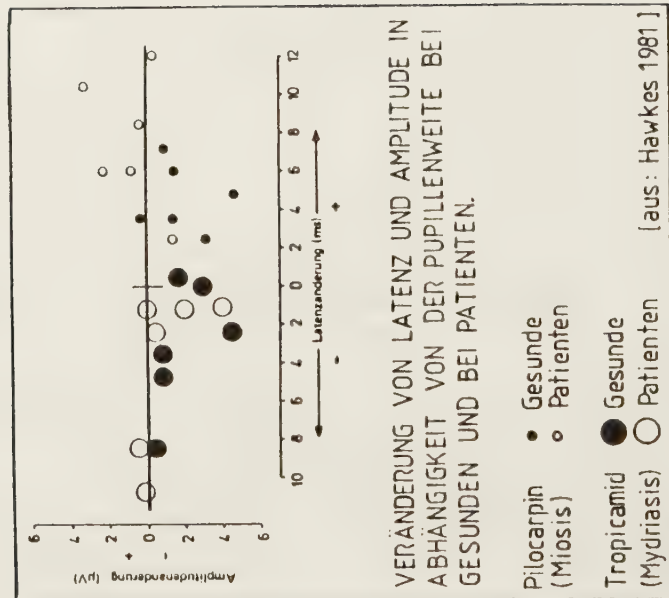
0 100 ms

ABHÄNGIGKEIT DER P2-LATENZ UND DER  
VEP-FORM VOM BANDPASS (untere Grenz-  
frequenz oben, obere Grenzfrequenz unten).  
INVERSIONS-VEP MIT 50'-KÄSTCHEN.  
[aus: Lowitzsch 1983]



DIE P2-LATENZ [ms] NIMMT ZU, WENN „REFRAKTIONSFEHLER“ DURCH VORSETZEN SPHÄRISCHER LINSEN INDUZIERT WERDEN. (AUGE IN ZYKLOPLEGIE). DER EFFEKT IST STÄRKER FÜR 12'-KÄSTCHEN.[aus: Sokol 1979].

ABB. 13



VERÄNDERUNG VON LATENZ UND AMPLITUDE IN  
ABHÄNGIGKEIT VON DER PUPILLENWEITE BEI  
GESUNDEN UND BEI PATIENTEN.

Pilocarpin • Gesunde  
(Miosis) ○ Patienten

Tropicamid ● Gesunde  
(Mydriasis) ○ Patienten

[aus: Hawkes 1981]

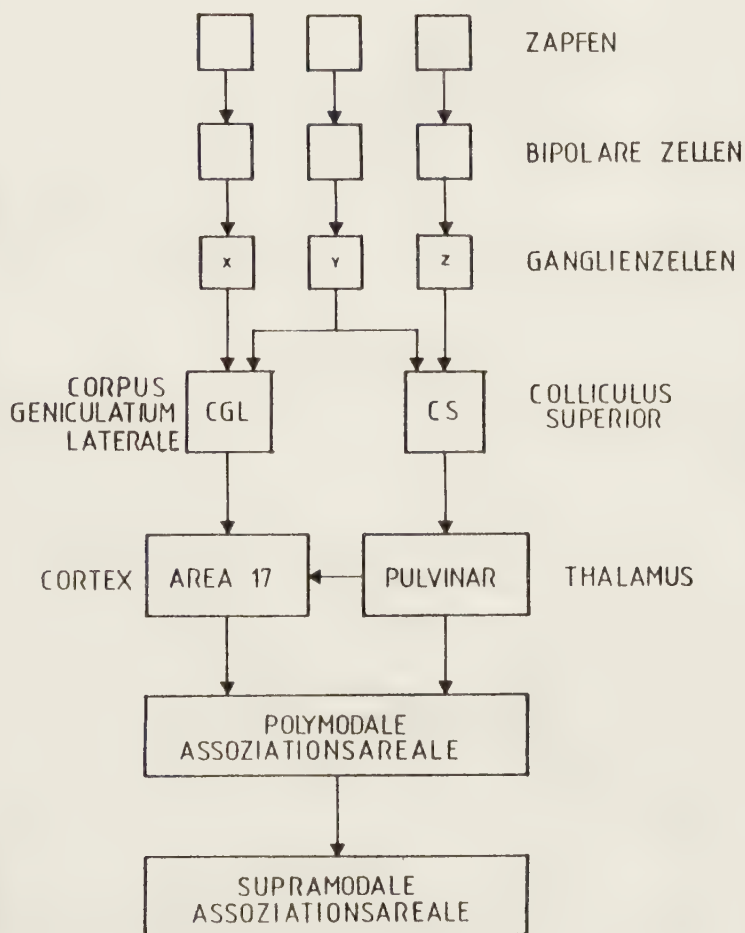
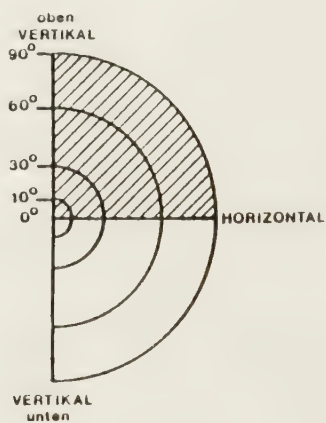
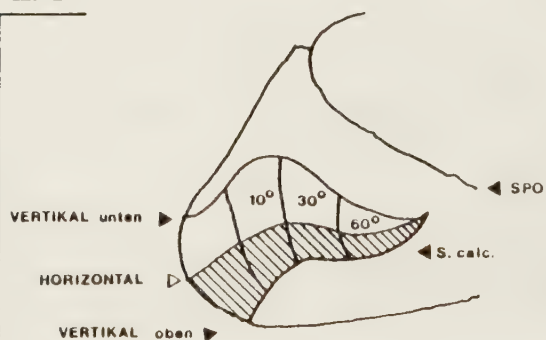


ABB. 15



13



[ aus : Zihl 1981 ]

ABB. 16

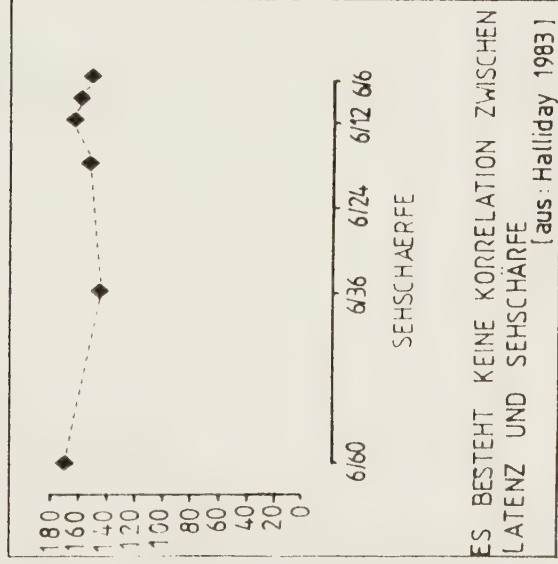


ABB. 18

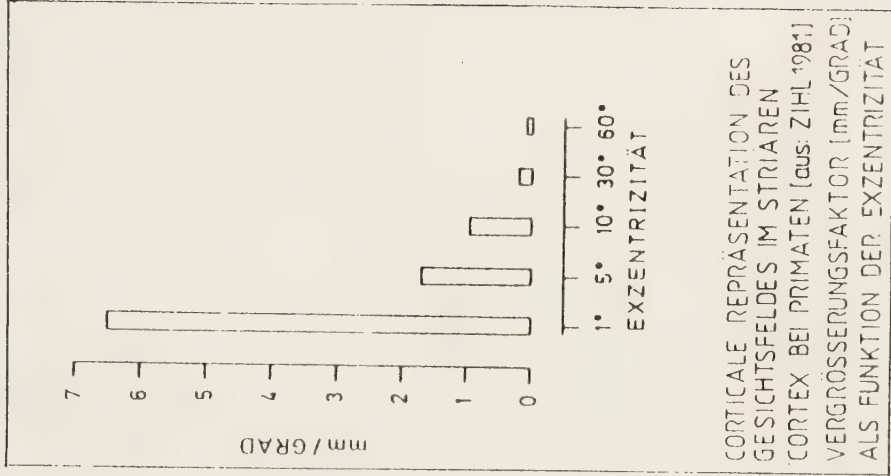


ABB. 17

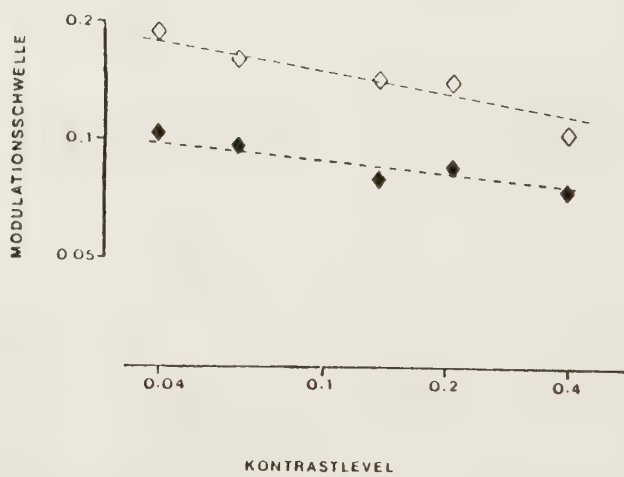


ABB. 19

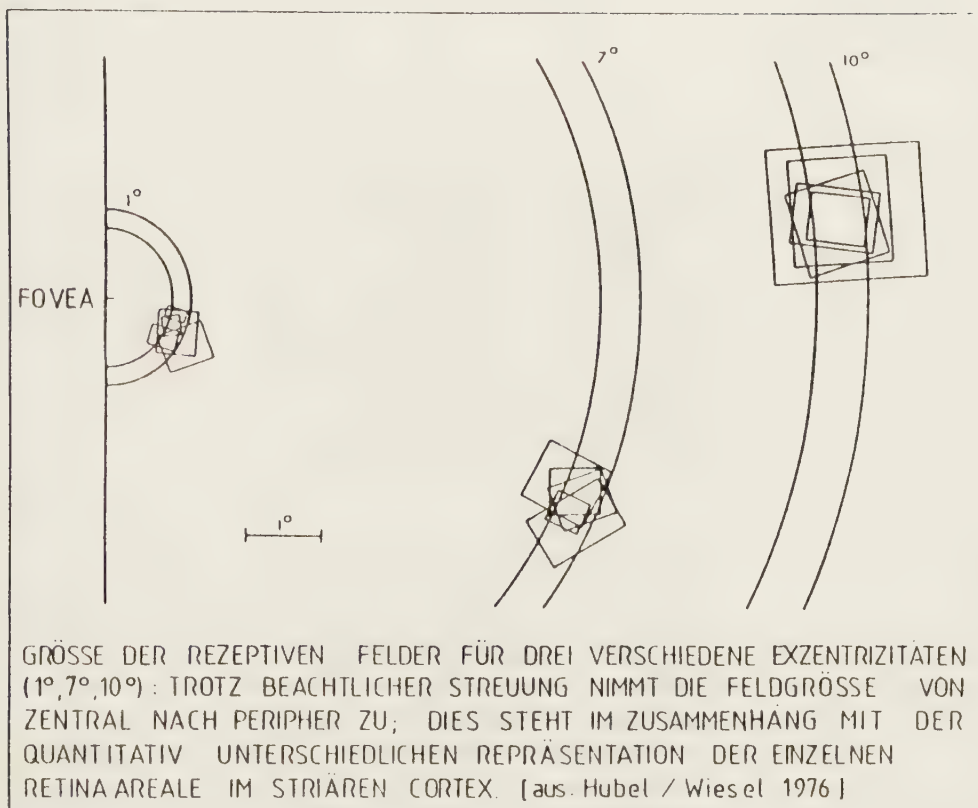


ABB 20

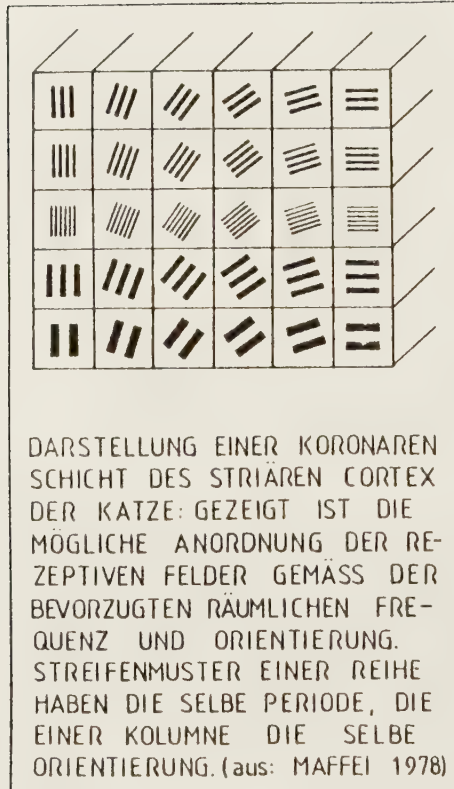
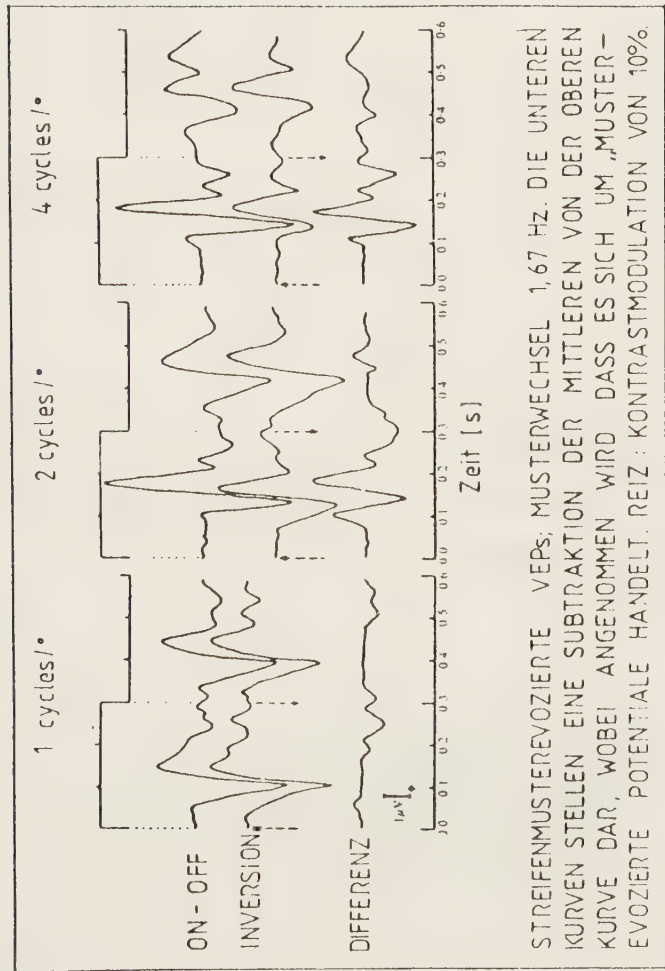


ABB. 21



STREIFENMUSTER-EVOZIERTE VEPs; MUSTERWECHSEL 1,67 Hz. DIE UNTEREN KURVEN STELLEN EINE SUBTRAKTION DER MITTLEREN VON DER OBEREN KURVE DAR, WOBEI ANGENOMMEN WIRD DASS ES SICH UM „MUSTER-EVOZIERTE“ POTENTIALS HANDELT. REIZ: KONTRASTMODULATION VON 10%.

[aus: Kulikowski 1977]

ABB. 22

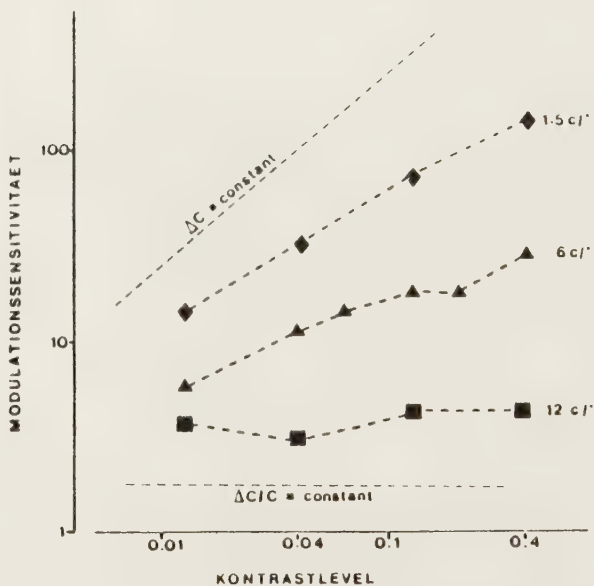
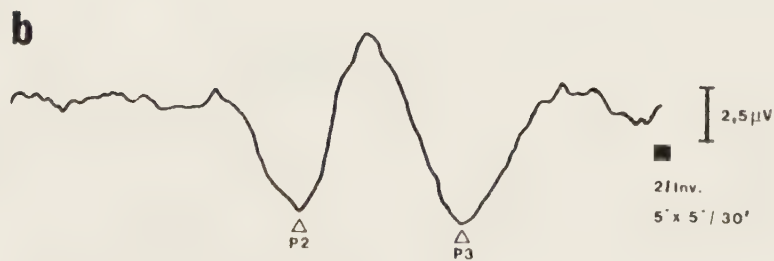
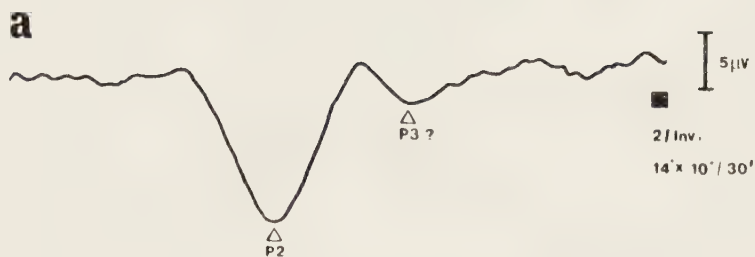


ABB. 23 LOG/LOG-SKALA [ aus: Bodis-Wollner 1974 ]

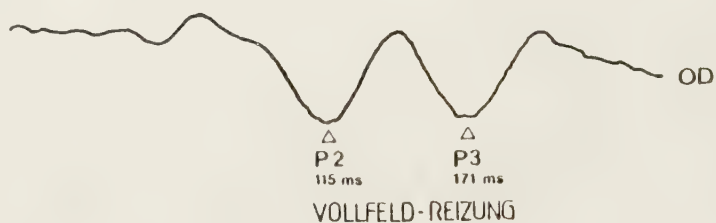
KONTRASTMODULATIONS-  
SENSITIVITÄT FÜR STREIFEN-  
MUSTER UNTERSCHIEDLICHER  
RÄUMLICHER BREITE  
(ERLÄUTERUNG SIEHE TEXT)



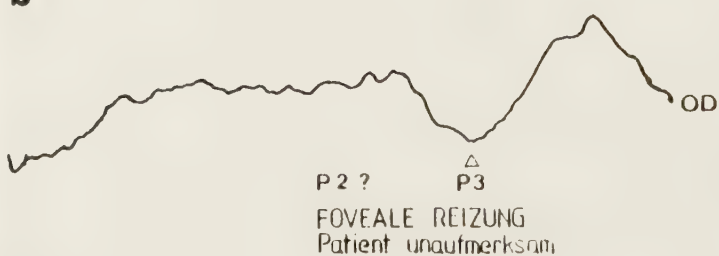
DEUTLICHERES HERVORTRETEN DES PEAKS P3 BEI  
FOVEALER STIMULATION (b) GEGENÜBER VOLLFELD-  
STIMULATION (a)

ABB. 24

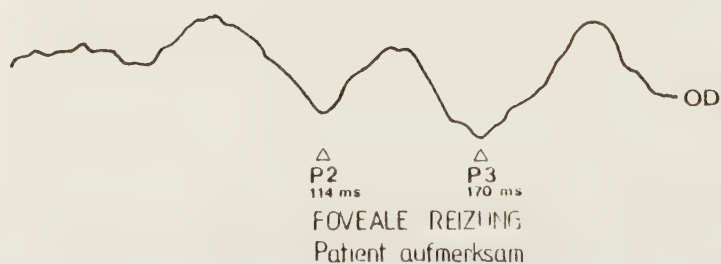
**a**



**b**



**c**



PAT.: G.H., männl., 44 Jahre  
V. a. B12 Avitaminose

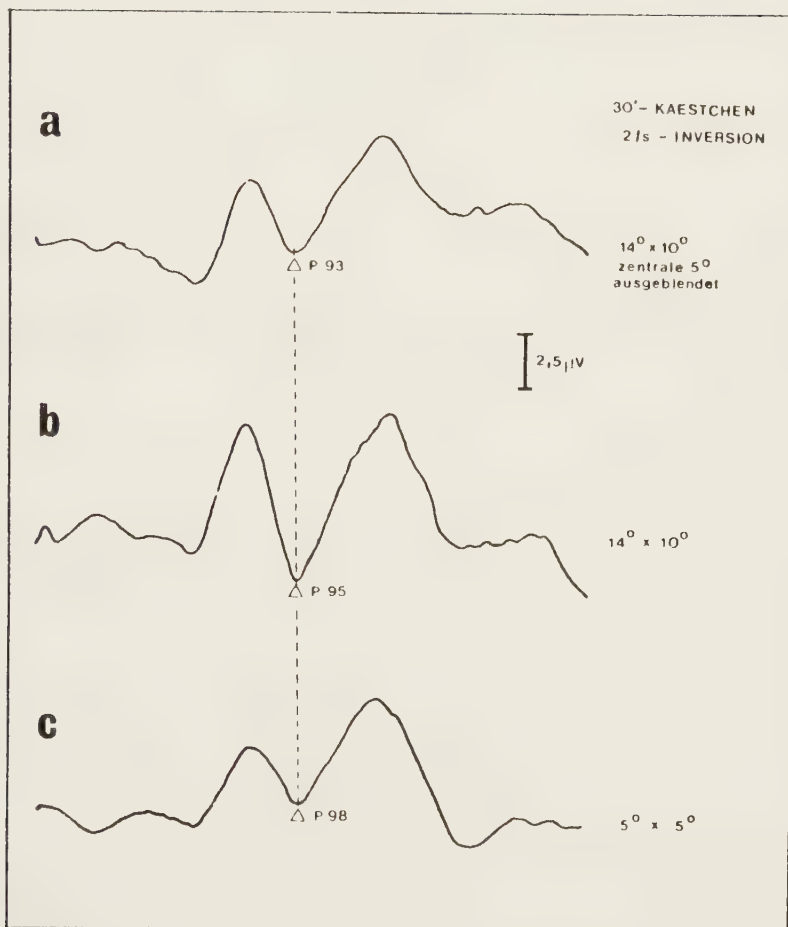


ABB. 26

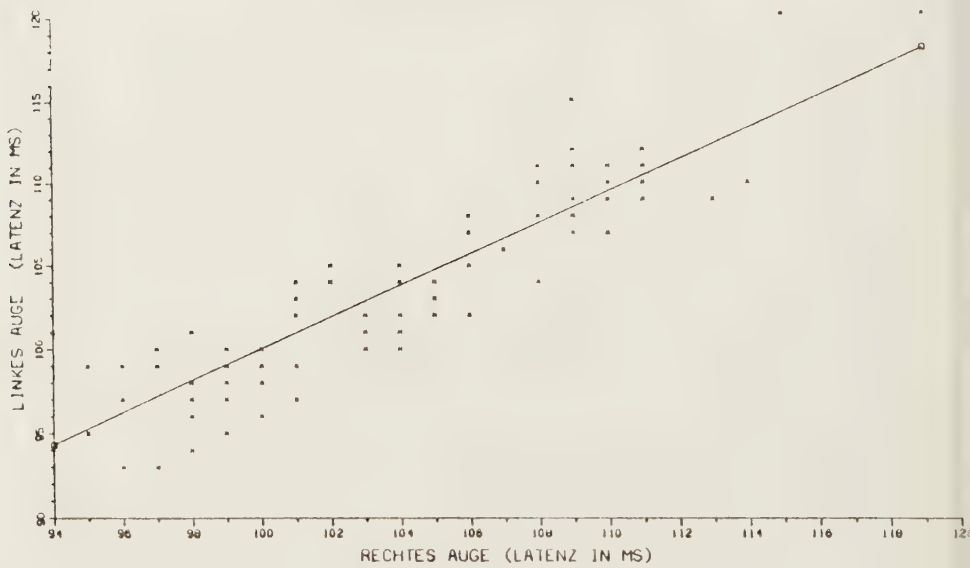
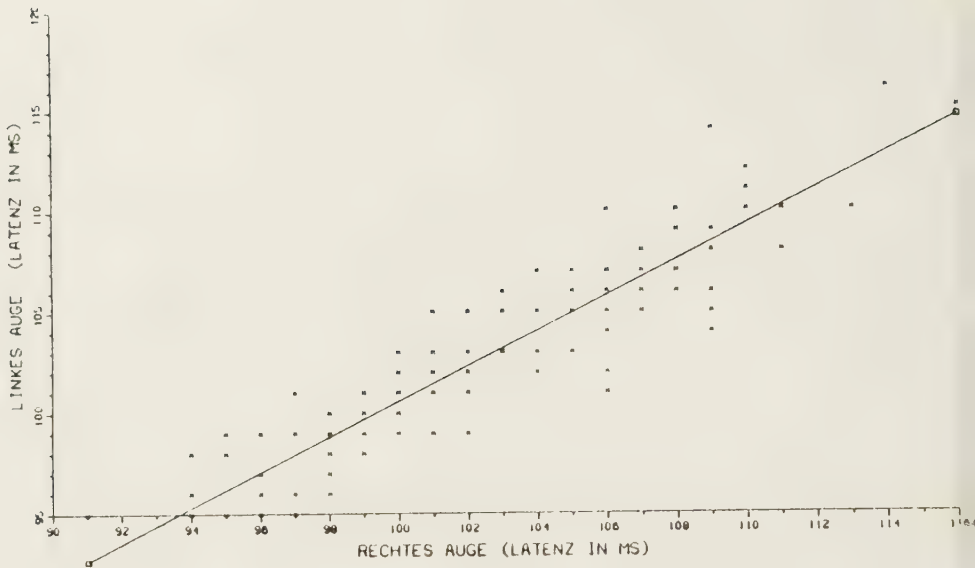


ABB 27 A

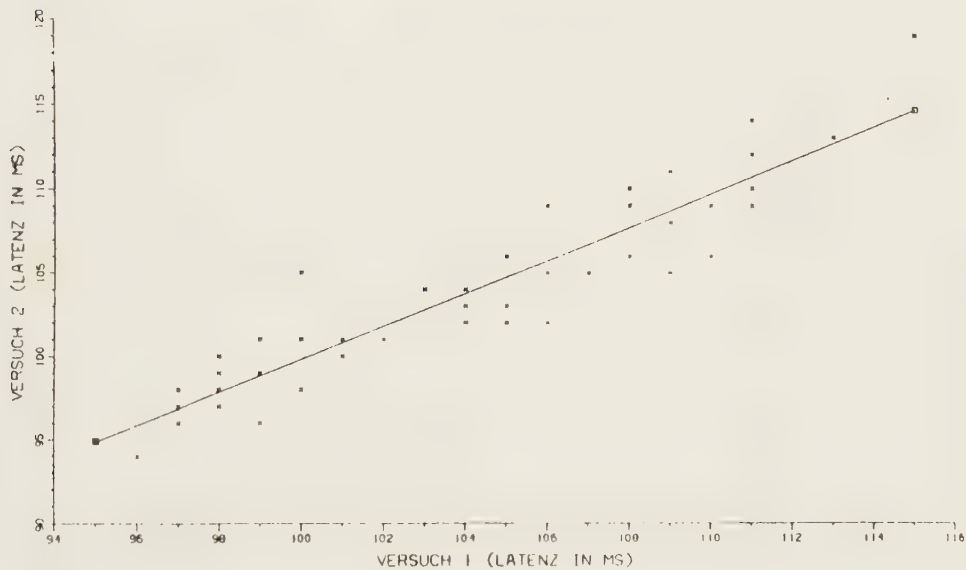
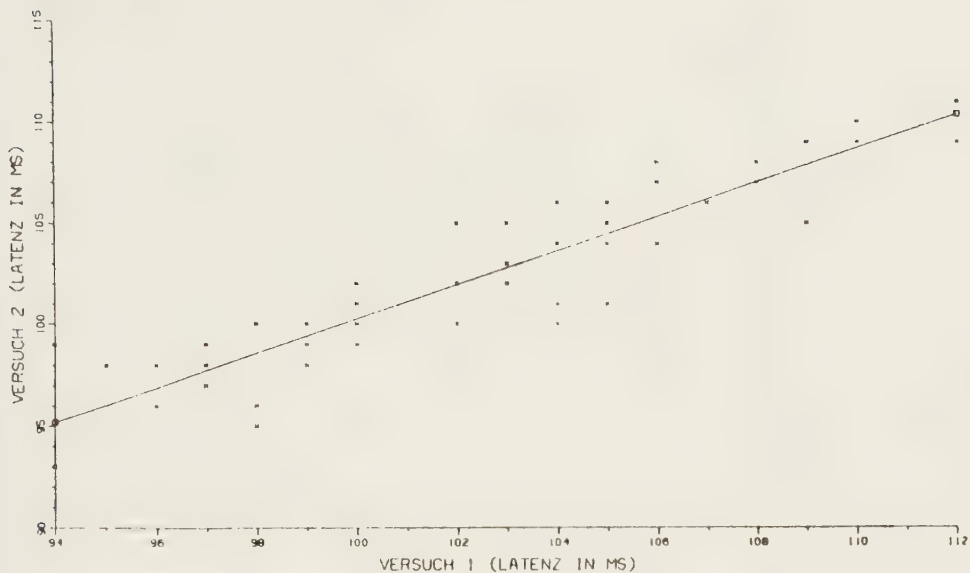


ABB. 27 B



ABB. 28/I a.



ABB 28/1b.



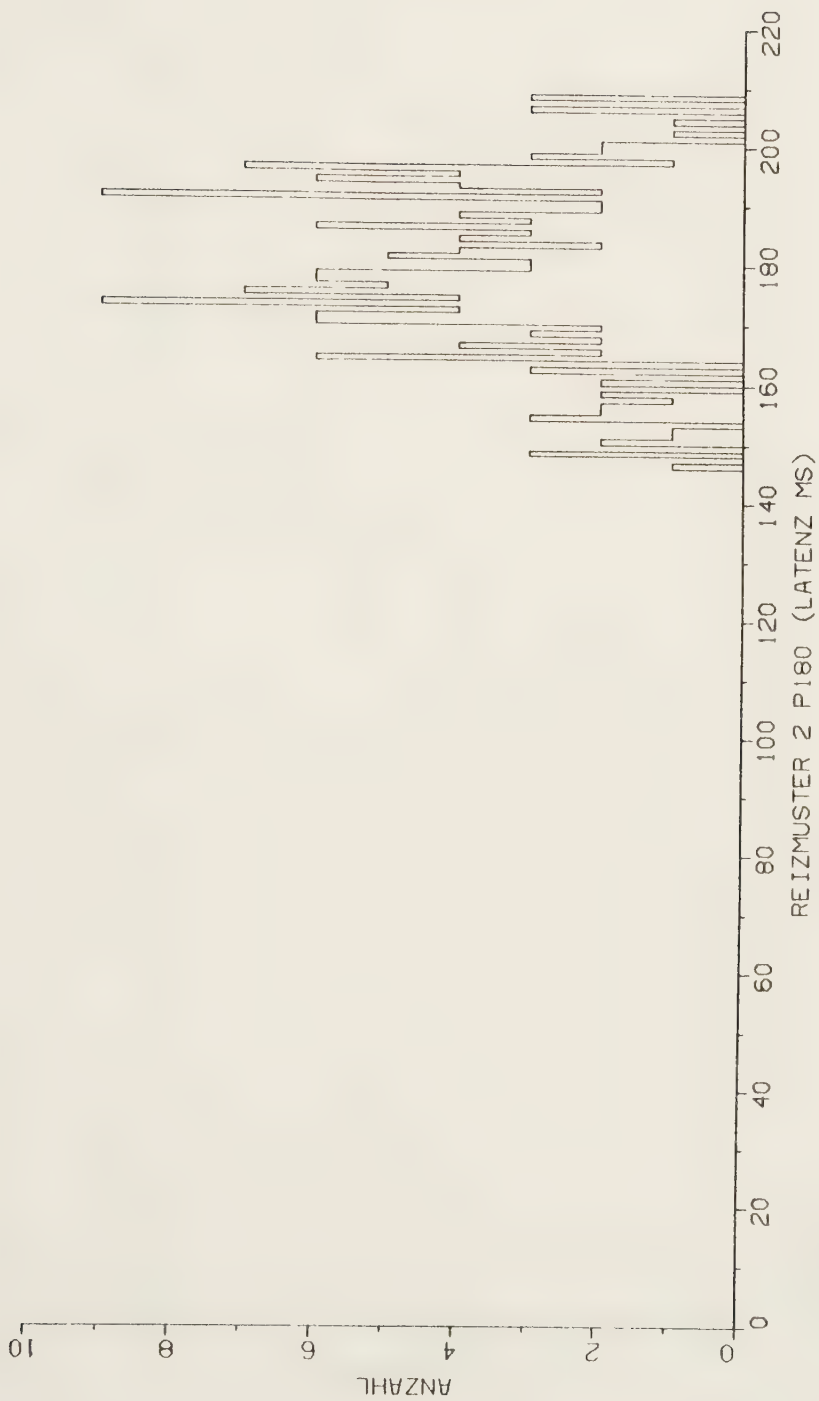


ABB 28/1d

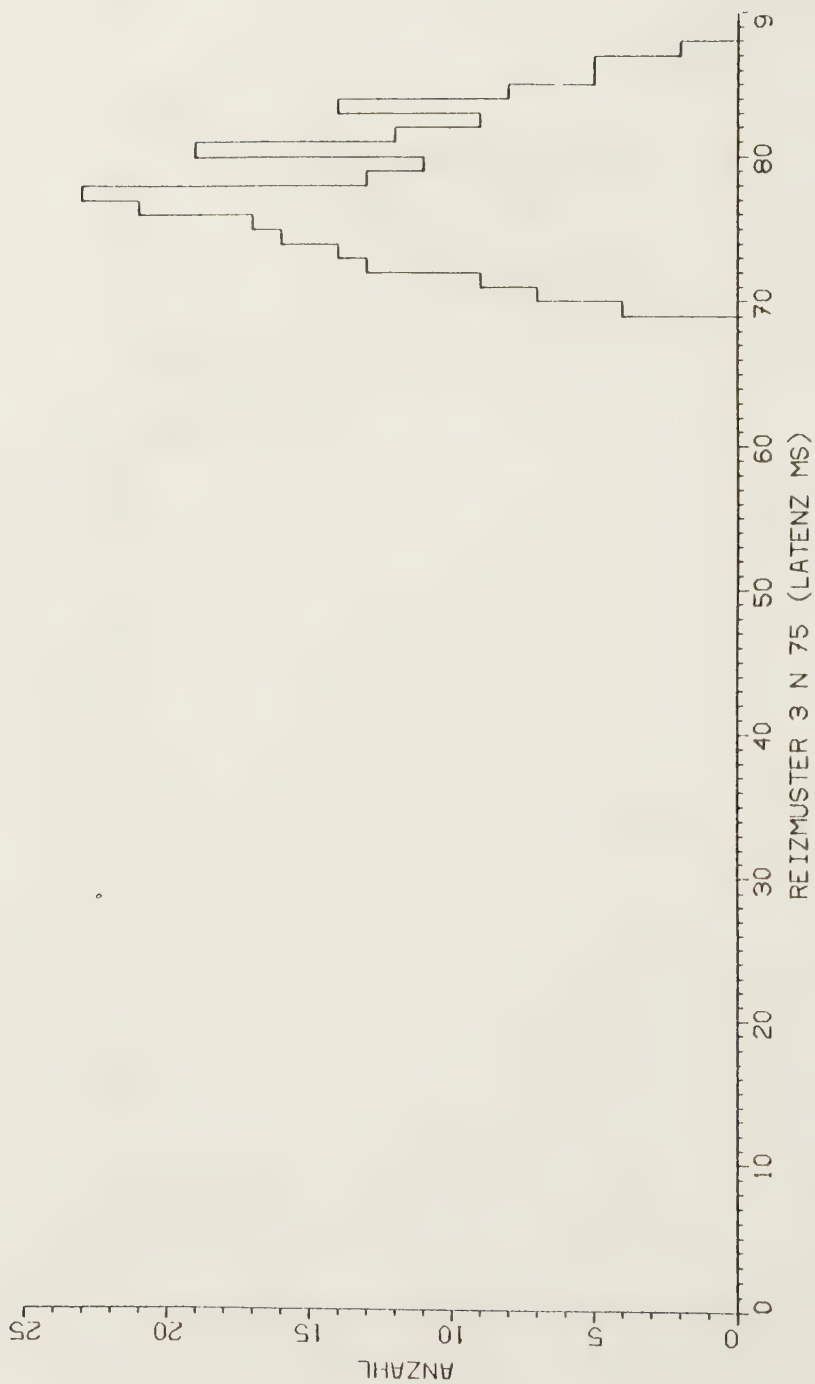


ABB. 28 / IIa.



ABB. 28/II b.

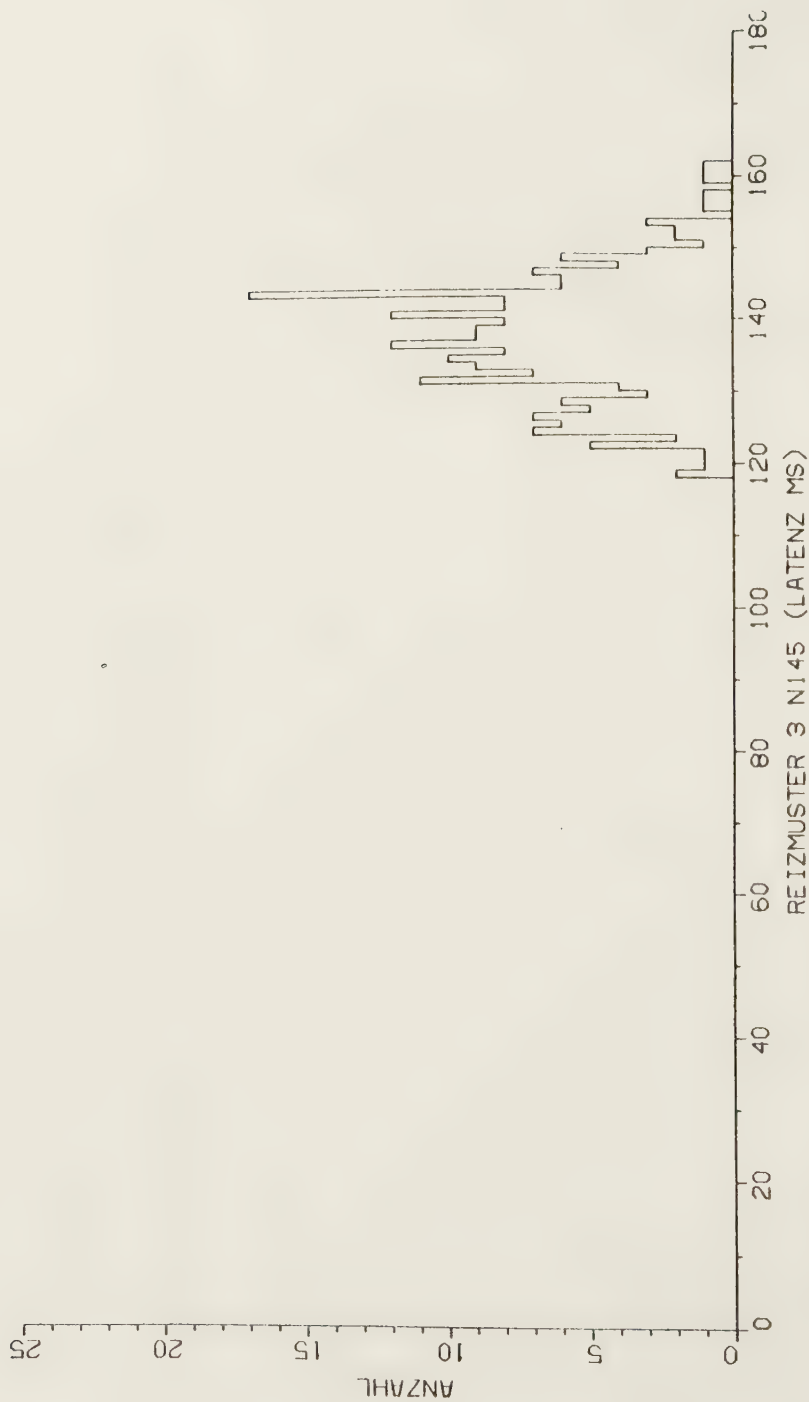


ABB 28/IIc.

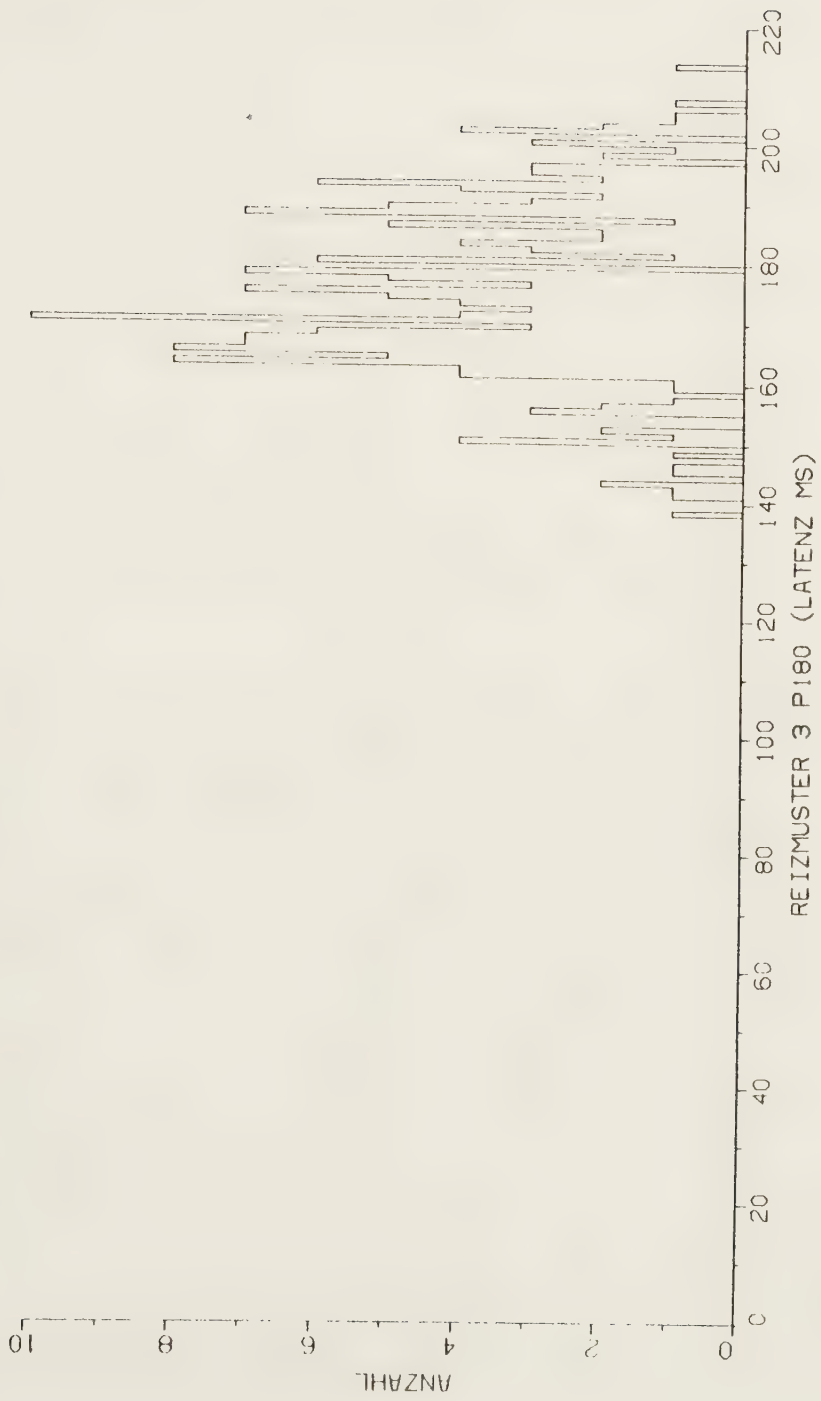
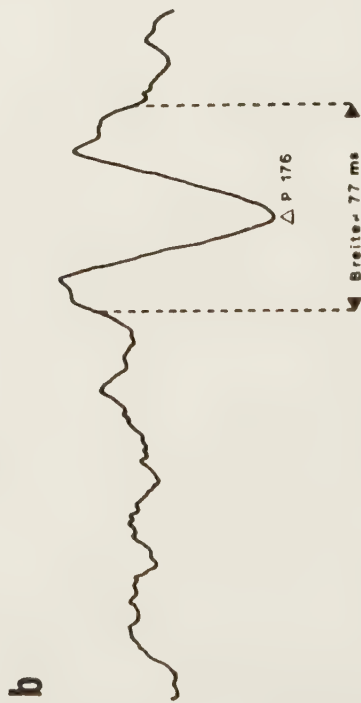
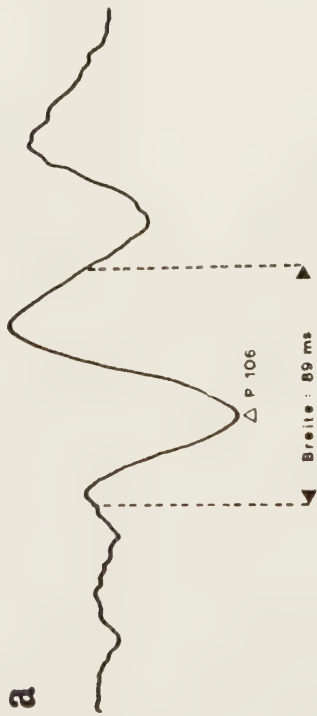


ABB. 28/II d

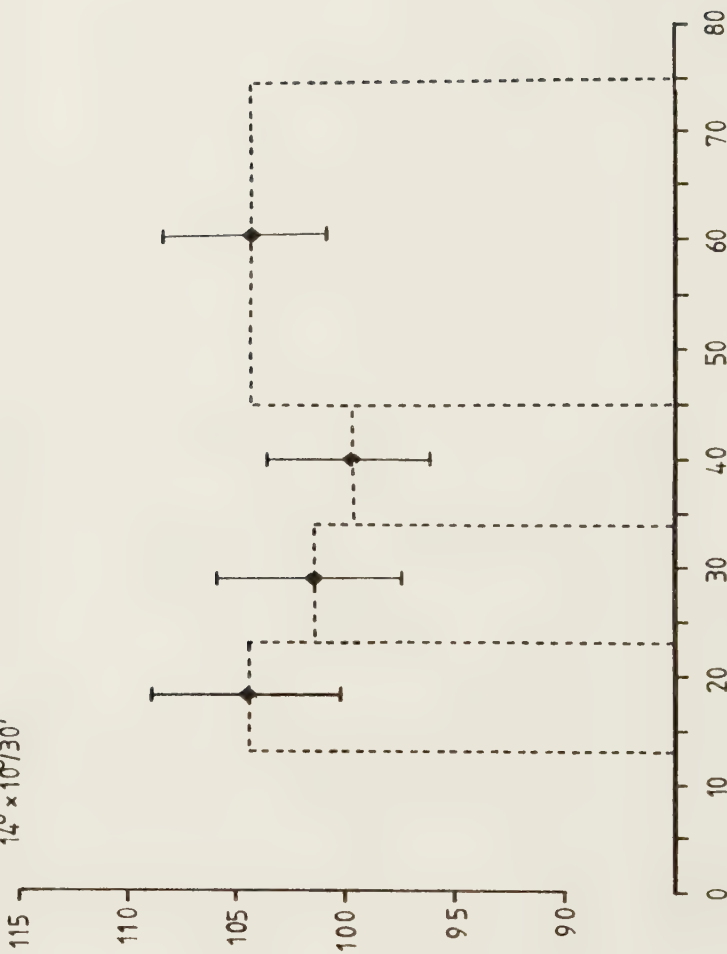


- a) PROBAND M.P., MÄNNL., 59 JAHRE  
BREITE DES NPN-KOMPLEXES GRÖßER ALS BEI
- b) PATIENT S.S., WEIBL., 60 JAHRE (MS II)



ABB. 30

LATENZ P 100(MS)  
 $14^{\circ} \times 10^6/30'$



MITTLERES ALTER  
 (ALTER - LATENZ - HISTOGRAMM)

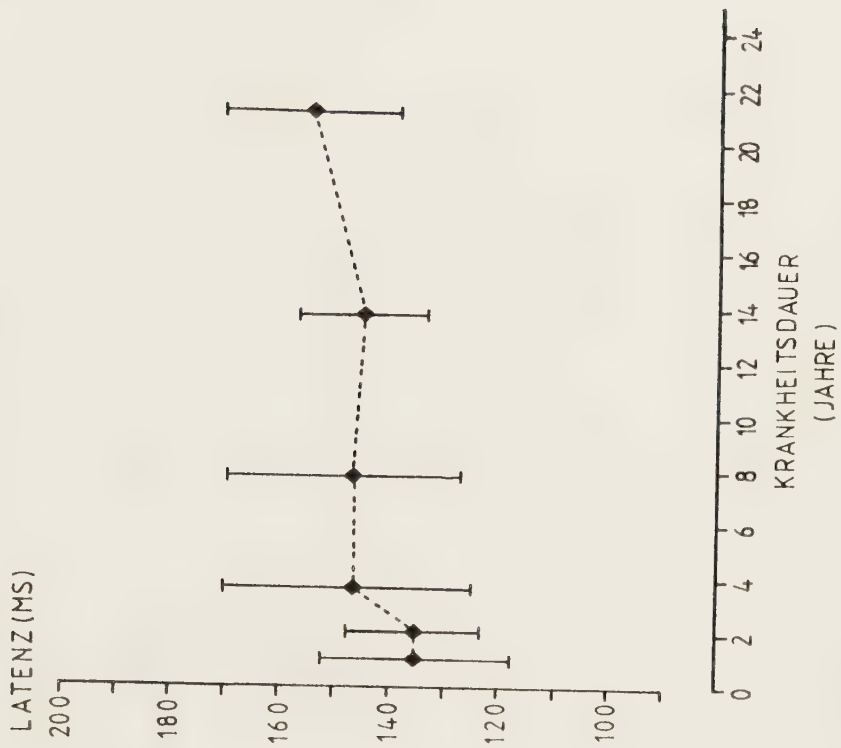


ABB. 32



## **Lebenslauf**

- Geboren** : 9.7.56 in Weinheim (Bergstraße)  
Vater: Dr. Joachim Steuerwald  
Mutter: Else Steuerwald, geb. Gräber
- 1963-1967** : Volksschule in Weinheim, Heidelberg  
und München
- 1967-1977** : Humanistisches Gymnasium in München  
und Freising
- 1977** : Abitur (Dom-Gymnasium Freising)
- 1977** : Pflegepraktikum im Städtischen  
Krankenhaus München-Schwabing
- 1978-1984** : Studium der Humanmedizin an der  
Ludwig-Maximilian-Universität  
München
- 1980** : Ärztliche Vorprüfung
- 1981** : 1. Ärztliche Prüfung
- 1983** : 2. Ärztliche Prüfung
- 1983-1984** : Praktisches Jahr
- 1984** : 3. Ärztliche Prüfung
- 22.5.84** : Approbation

TEX 82

UID : JDS

BOX : MI - 06

84/05/18

18:21:49

END END END END END END END END END END END END  
END END END END END END END END END END END END  
END END END END END END END END END END END END







